MIDAZOLAM
ZUR NARKOSEEINLEITUNG
Klinische Studie

Hans STROBL

1983

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 · 8000 München 5 · Telefon 201 47 74

Aus der Anaesthesiologischen Abteilung (Prof. Dr. A. Doenicke)
der Chirurgischen Poliklinik (Prof. Dr. L. Schweiberer)
der Universität München

MIDAZOLAM zur Narkoseeinleitung

Klinische Studie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin verfaßt
und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Hans Strobl
München 1982

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. A. Doenicke
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. L. Schweiberer
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündl. Prüfung:	27.1.1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Meiner Frau gewidmet

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Methodik	2
1.	Pharmaka	2
1.1	SHF-Lormetazepam	2
1.2	Atropin	2
1.3	Alloferin	2
1.4	Fentanyl	2
1.5	Suxamethonium	2
1.6	Pancuronium	2
1.7	MIDAZOLAM	2
1.7.1	Chemie	2
1.7.2	Charakteristik	3
1.7.2.1	Biotransformation und Nachweis im Urin	3
1.7.2.2	Beeinflussung der Antwortfähigkeit von Spinalneuronen auf Acetylcholin und excitatorisch wirkenden Aminosäurenanalogons	4
1.7.2.3	Wirkung von MIDAZOLAM auf die Venen, im Tierversuch ermittelt	5
2.	Methodik	7
2.1	Methodik der Suxamethonium-Gruppe	7
2.1.1	Prämedikation	7
2.1.2	Medikation und Applikationsmodus	7

2.2	Methodik der Pancuronium-Gruppe	9
2.2.1	Prämedikation	9
2.2.2	Medikation und Applikationsmodus	9
2.3	Anaesthesieverlauf	11
2.4	Materialien	14
III.	Ergebnisse	15
1.	Patientengut	15
2.	Betrachtung der Ergebnisse unter dem Gesichtspunkt der Prämedikation	19
2.1	Vorbemerkung	19
2.2	Prämedikationsplan	19
3.	Ergebnisse der prämedizierten und nicht-prämedizierten Gruppe	20
3.1	Abhängigkeit der Dosis von MIDAZOLAM von der Prämedikation	20
3.2	Erlöschen des Lidreflexes in Beziehung zur Prämedikation	22
3.3	Blutdruck- und Herzfrequenzwerte in Abhängigkeit von der Prämedikation	25
3.4	Blutdruckverhalten während der Intubation	38
3.5	Nebenwirkungen an den Patienten nach Injektion von MIDAZOLAM	40
3.5.1	Vorbemerkung	40
3.5.2	Nebenwirkungen der prämedizierten Gruppe	41
3.5.2	Nebenwirkungen der nicht-prämedizierten Gruppe nach Injektion von MIDAZOLAM	42
3.6	Schilderung einiger Fälle, die eine zweite Dosis MIDAZOLAM benötigten	45

3.6.1	Vorbemerkung	45
3.6.2	Fall 1	46
3.6.3	Fall 2	47
3.6.4	Fall 3	48
3.6.5	Fall 4	49
3.6.6	Fall 5	50
4.	Befragung der Patienten zur Narkoseeintung und objektive Beobachtung des Anaesthesisten	51
4.1	Allgemeines Verfahren	51
4.1.1	Subjektives Empfinden der Patienten 15 Minuten nach Anaesthesie-Ende	51
4.1.2	Subjektives Empfinden der Patienten 24 Stunden nach Anaesthesie-Ende	51
4.1.3	Objektive Beobachtung des Anaesthesisten	52
4.2	Subjektives Empfinden der prämedizierten Patienten 15 Minuten bzw. 24 Stunden nach Anaesthesie-Ende	52
4.3	Objektive Beobachtung des Anaesthesisten bei der prämedizierten Gruppe	53
4.4	Subjektives Empfinden der nicht-prämedizierten Gruppe 15 Minuten bzw. 24 Stunden nach Anaesthesie-Ende	54
4.5	Objektive Beobachtung des Anaesthesisten bei der nicht-prämedizierten Gruppe	54
IV.	Diskussion	59
1.	Vorbemerkung	59
2.	Brauchbarkeit von MIDAZOLAM für die Einleitung einer Narkose	60
2.1	Venenverträglichkeit	60

2.2	RR- und HF-Schwankungen während der Einleitungsphase	60
2.3	Amnestische Untersuchung	63
2.4	Abhängigkeit der Dosis von MIDAZOLAM von der Prämedikation	63
2.5	Beurteilung der Zuverlässigkeit der Narkoseeinleitung	64
V.	Zusammenfassung	66
1.	Abhängigkeit der MIDAZOLAM-Dosis von der Prämedikation	66
2.	Erlöschen des Lidreflexes in Beziehung zur Prämedikation	66
3.	Blutdruckwerte in Abhängigkeit von der Prämedikation	67
4.	Herzfrequenzwerte in Abhängigkeit von der Prämedikation	67
5.	Nebenwirkungen an den Patienten nach Injektion von MIDAZOLAM	67
6.	Beobachtungen des Anaesthesisten während und nach der Operation	67
VI.	Anhang, statistische Auswertung	69
VII.	Literaturverzeichnis	98

I. Einleitung

Die Benzodiazepine sind eine Substanzgruppe mit antikonvulsiver, anxiolytischer, sedierender und muskelrelaxierender Wirkung. Sie fanden daher frühzeitig Eingang in die Anaesthesie zur Prämedikation.

Inzwischen ist eine große Zahl verschiedener Benzodiazepine untersucht worden. Mit MIDAZOLAM wurde ein neues potentes Benzodiazepin mit zwei bemerkenswerten Eigenschaften entwickelt. Es hat im Gegensatz zu anderen Benzodiazepinen eine kurze Halbwertszeit, nämlich 1,3 bis 2,2 Stunden und das Salz der Verbindung ist hoch wasserlöslich und in wässriger Lösung stabil.

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es daher, die Brauchbarkeit dieser Substanz für die Einleitung einer Narkose zu prüfen. Zu diesem Zweck wurde die Substanz für die Narkoseeinleitung bei verschiedenen Operationstypen verwendet.

II. Methodik

1. Pharmaka

1.1 SHF-Lormetazepam

ein Benzodiazepin, chemisch verwandt mit Diazepim und MIDAZOLAM; in der Versuchsreihe eingesetzt zur Prämedikation.

1.2 Atropin

1.3 Alloferin

1.4 Fentanyl

1.5 Suxamethonium

1.6 Pancuronium

1.7 MIDAZOLAM

1.7.1 Chemie

Diese in ihrer Wirkung zu untersuchende Substanz ist ein Benzodiazepin und unterscheidet sich von anderen Benzodiazepinen nur durch andere Substituenden am Diazepin-Ring (Abb. 1).

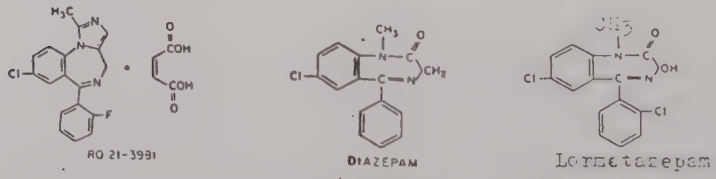


Abb. 1: Strukturformel von MIDAZOLAM; zum Vergleich dazu Diazepam und Lormetazepam

1.7.2 Charakteristik

1.7.2.1 Biotransformation und Nachweis im Urin

MIDAZOLAM metabolisiert hauptsächlich auf dem Wege der Hydroxylierung [13]. Es wird in unmetabolisierter Form nicht in den Urin abgegeben. Der Hauptmetabolit ist 1-hydroxymethyl-(entsprechend IA in Abb. 2) und wird als ein konjugiertes Glucuronid ausgeschieden. Zwei andere kleinere Metaboliten, 4-hydroxy-(analog IB in Abb. 2) und 1-hydroxymethyl-4-hydroxy (entsprechend IC in Abb. 2), werden ebenfalls als konjugierte Glucuronide ausgeschieden. Keine der genannten Verbindungen werden in freier oder unkonjugierter Form im Urin nachgewiesen.

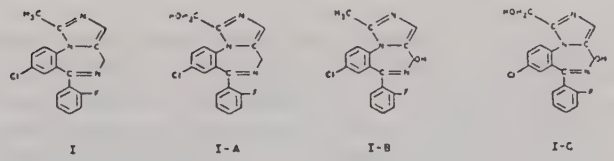


Abb. 2: Strukturformel der Hauptmetaboliten von MIDAZOLAM

Die Ausscheidung des Metaboliten 1-hydroxymethyl-4H-imidazol(1,5)(1,4)benzodiazepin mit dem Urin nach einer Injektion von 10 mg MIDAZOLAM i.v. zeigt Tab. 1 [13].

Ausscheidungs-periode in h	Ausscheidung der Dosis in % Versuchspersonen		
	1	2	3
0 - 12	41,0	43,2	27,1
12 - 24	11,4	1,7	14,0
24 - 48	3,8	Ø	3,8
48 - 72	1,0	Ø	Ø
total	57,2	44,9	44,9

Tab. 1: Urinausscheidung des Hauptmetaboliten nach Injektion von 10 mg MIDAZOLAM

1.7.2.2 Beeinflussung der Antwortfähigkeit von Spinalneuronen auf Acetylcholin[3] und excitatorisch wirkenden Aminosäurenanalogons

MIDAZOLAM reduziert die Sensibilität der Spinalneurone und vermindert die Antwortfähigkeit der spinalen Renshawzellen auf Acetylcholin und erregend wirkende Aminosäurenanalogons. Iontophoretisch appliziertes MIDAZOLAM antagonisiert die excitatorischen Effekte des Acetylcholins bzw. der Aminosäurenanalogons (Kainate und N-methyl-D-aspartat), wobei die durch Acetylcholin verursachte Erregung stärker gedämpft wird. Dies läßt auf eine Interaktion von MIDAZOLAM mit Acetylcholin-Receptoren schließen. Tierversuche haben gezeigt, daß die Benzodiazepine, ähnlich wie inhibitorisch wirkende GABA-ähnliche Transmittersubstanzen, den synaptischen Mechanismus beeinflussen. Doch läßt ein Fehlen des MIDAZOLAM-Effektes auf GABA vermuten, daß der bevorzugte Antagonismus von excitatorischen Acetylcholin-Antworten eher auf eine direkte Interaktion mit den Acetylcholinreceptoren als auf eine direkte hemmende Wirkung auf die postsynaptische Membran zurückzuführen ist.

Ungeklärt ist noch die Frage, warum MIDAZOLAM die Antwort der spinalen Ventral-Wurzeln, die cholinerg vermittelt wird, unbeeinflußt läßt, dagegen die Hinterwurzel, deren Mediatoren hauptsächlich von den Aminosäuren gestellt werden, in seiner Antwortfähigkeit hemmt. Es ist möglich, daß iontophoretisch appliciertes MIDAZOLAM mit denjenigen Acetylcholinreceptoren reagiert, die nicht an Synapsen gebunden sind. Als Alternativlösung kann angenommen werden, daß der Angriffsort präsynaptisch oder an einem weiter entfernt gelegenen Punkt in einem zu einer Renshaw-Zelle gehörigen polysynaptischen Verbundnetz liegt.

1.7.2.3 Wirkung von MIDAZOLAM auf die Venen, im Tierversuch ermittelt 11)

Die bisher in der Anaesthesie verwendeten Benzodiazepine waren alle nicht wasserlöslich und benötigten daher bestimmte Lösungsmittel. So z.B. beim Diazepam und Flunitrazepam Benzylalkohol, Propylenglykol und als Puffer Natriumbenzoat und Benzoesäure. Außerdem traten nach intravenöser Injektion oftmals Schmerzen auf und nicht selten beobachtete man nachfolgend Thrombophlebitiden.
MIDAZOLAM als wasserlösliches Benzodiazepin läßt daher vermuten, daß es eine weit höhere Venenverträglichkeit besitzt. An einem Versuch mit Rattenvenen wurden die in Tab. 2 dargestellten Werte ermittelt.

Medikament	Zahl der Versuchstiere	Ergebnis
Lorazepam		
0,012 mg	8	0
0,2 mg	9	+++
MIDAZOLAM		
0,0375 mg	9	0
0,125 mg	9	0
Propylenglykol		
0,4 mg	7	+++
2,0 mg	3	++ bis +++

Tab. 2: Venenreizung an Rattenvenen nach Injektion von Lorazepam, MIDAZOLAM und dem Lösungsmittel Propylenglykol

Symbole für Tab. 2:

0 = normales Gewebe

\+ = Gefäßdilatation und interstitielle Ödeme mit geringer zellulärer Reaktion

++ = Gefäßdilatation und interstitielle Ödeme mit fortgeschrittener zellulärer Reaktion

+++ = auffallende Entzündung mit vaskulärer Zerstörung und/oder Thrombose

2. Methodik

2.1 Methodik der Suxamethonium-Gruppe

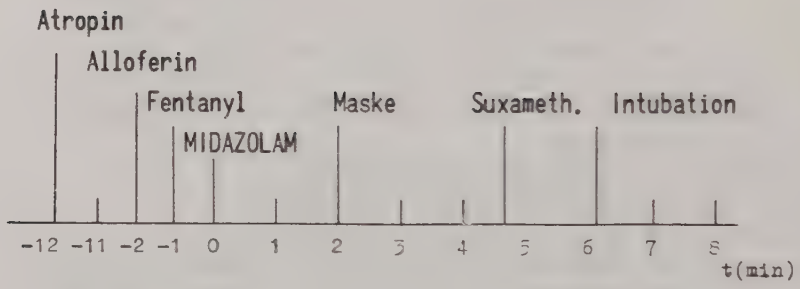
2.1.1 Prämedikation

Als Prämedikationsmittel erhielten die Patienten Lormetazepam (SHF). In der Klinik wurde automatisch zur abendlichen bzw. morgendlichen Prämedikation Lormetazepam verabreicht. Es war daher, um einen reibungslosen Ablauf der Studie zu gewährleisten, unmöglich, kurzfristig auf Flunitrazepam umzustellen. Abends, d.h. am Abend vor der Operation, wurden daher gegen 20 h 1 - 2 mg, morgens um 6 h jeweils 1 mg SHF oral verabreicht.

2.1.2 Medikation und Applikationsmodus

Die Patienten erhielten 12 Minuten vor der Injektion von MIDAZOLAM 0,5 mg Atropin (t = -12 Min.), 2 Minuten vor der Injektion 2 mg Alloferin bis 80 kgKG und 3 mg Alloferin über 80 kgKG (t = -2 Min.); 1 Minute vor der Injektion 0,1 mg Fentanyl bis 80 kgKG und 0,15 mg Fentanyl über 80 kgKG (t = -1 Min.). Bei t = 0 wurden innerhalb von 30 sec. 0,15 mg/kgKG MIDAZOLAM durch die Infusionskanüle injiziert.
Nach ca. 60 - 90 Sekunden führte man dem Patienten über eine Maske ein Stickstoff/Sauerstoffgemisch im Verhältnis 4 : 2 zu. Tolerierte der Patient die Maske und erlosch der Lidreflex, so injizierte man - jedoch frühestens 2 Min. nach Injektionsende - 1,3 mg/kgKG Suxamethonium. 60 sec. nach der Applikation von Suxamethonium wurde intubiert (s. dazu Tab. 3).

Tab. 3: Narkoseeinleitung mit MIDAZOLAM
Zur Intubation Suxamethonium



t_0 = Beginn der Injektion von MIDAZOLAM (30 sec)

2.2 Methodik der Pancuronium-Gruppe

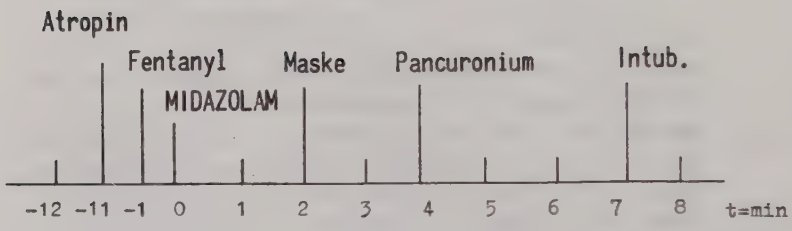
2.2.1 Prämedikation

Als Prämedikationsmittel erhielten die Patienten aus den unter 2.1.1 genannten Gründen Lormetazepam (SHF). Abends, d.h. am Abend vor der Operation, wurden ebenso wie bei der Suxamethonium-Gruppe gegen 20 h 1 - 2 mg, morgens um 6 h jeweils 1 mg SHF oral verabreicht.

2.2.2 Medikation und Applikationsmodus

Die Patienten erhielten 11 Minuten vor der Injektion von MIDAZOLAM 0,5 mg Atropin (t = -11 Min.), 1 Minute vor der Injektion 0,1 mg Fentanyl bei einem Körpergewicht bis 80 kg und 0,15 mg über 80 kgKG (t = -1 Min.). Bei t = 0 wurden innerhalb von 30 Sekunden 0,15 mg/kgKG MIDAZOLAM durch die Infusionskanüle injiziert.
Nach ca. 60 - 90 Sekunden führte man dem Patienten über eine Maske ein Stickstoff/Sauerstoffgemisch im Verhältnis 4 : 2 zu. Tolerierte der Patient die Maske und erlosch der Lidreflex, so injizierte man - jedoch frühestens 2 Min. nach Injektionsende - 6 - 8 mg Pancuronium. Bis zur Intubation wartete man weitere 3 Minuten, währenddessen der Patient mit Hilfe der Maske beatmet wurde (s. dazu Tab. 4).

Tab. 4: Narkoseeinleitung mit MIDAZOLAM
Zur Intubation Pancuronium



t_0 = Beginn der Injektion von MIDAZOLAM (30 sec)

2.3 Anaesthesieverlauf

Die Narkosen wurden in den Operationsräumen der Poliklinik München durchgeführt. Die Prämedikation erfolgte abends bzw. morgens auf der jeweiligen Krankenstation. In einem Vorraum des Operationssaales, in dem die Narkoseeinleitungen durchgeführt wurden, befragte man den Patienten nach seinem Befinden und vermied jede Konversation bezüglich des zu applizierenden Narkosemittels. Während des Anlegens des Monitors zur Überwachung der Herztätigkeit und Registrierung der Herzfrequenz und während dem Patienten die Kanüle gelegt wurde, klärte man den Patienten über jeden Schritt, der unternommen wurde, auf. Damit sollte eine Vertrauensbasis hergestellt werden, die sich positiv auf das Befinden des Patienten (Angst, Nervosität, Gefühl der Hilflosigkeit) auswirken sollte.

Nachdem die Vorarbeiten abgeschlossen waren, ging man nach den in den Punkten 2.1.2 und 2.2.2 beschriebenen Schemata vor. Dabei war es wichtig, schon während der Injektion von MIDAZOLAM die Patienten aufzufordern zu atmen.

Nach der Injektion wurde das Verhalten der Patienten unter dem Gesichtspunkt verschiedener Parameter beobachtet und in einem Schema festgehalten.
Dabei interessierte:

1. die Qualität des Einschlafens
   - Lidreflex
   - Singultus
   - Übelkeit
   - Gähnen
   - Reden
   - Abwehrbewegungen bei
     a) Aufsetzen der Maske.
     b) Intubation

2. die Qualität der Atmung

   - paradoxe Atmung
   - Apnoe
   - Cyanose

Die Maske sollte in der Regel nach Erlöschen des Lidreflexes (nach ca. 1 - 2 Min.), bei früher Cyanose oder paradoxer und unzureichender Atmung auch früher, aufgesetzt werden. Falls nach 2 Minuten die Lidreflexe immer noch vorhanden waren, wurde die Maske trotzdem aufgesetzt; zeigte der Patient dabei starke Abwehrbewegungen, wurde ein erneuter Versuch 30 - 60 sec. später unternommen.
Dabei wurden folgende Parameter registriert:

1. die Qualität der Beatmung

   (z.B. leicht, schwer oder Singultus)

2. evtl. Abwehrbewegungen

   (z.B. Öffnen der Augen, Bewegungen der Arme oder Beine)

Die Intubation erfolgte, sobald der Lidreflex erloschen war und die Maske toleriert wurde (s. auch 2.1.2 und 2.2.2). Während der Intubation wurde vor allem auf Abwehrbewegungen der Arme und Beine geachtet sowie darauf, ob die Stimmritze noch reagierte. Verlief die Intubation problemlos, so beatmete man den Patient entweder manuell oder automatisch. Es handelte sich dabei immer um ein halbgeschlossenes Beatmungssystem; das Beatmungsgas bestand aus einem N_2O/O_2-Gemisch im Verhältnis 4 : 2. Gab es bei der Intubation Komplikationen, d.h. reagierte noch die Stimmritze und bildete somit für den Tubus ein Hindernis, so erhielt der Patient je

nach Gewicht und Konstitution eine weitere Dosis Suxamethonium, nicht mehr jedoch als die Hälfte der Ausgangsdosis (bei Verwendung von Pancuronium als Muskelrelaxans ließ man ca. 60 sec. bis zu einem erneuten Intubationsversuch verstreichen). Es gab auch Fälle, bei denen die Injektion eines Muskelrelaxans erst nach zweimaliger Applikation von MIDAZOLAM möglich war. Diese Fälle werden im nachfolgenden Kapitel gesondert beschrieben.
Kurz vor der Operation, also nach Beendigung der Narkoseeinleitung, injizierte man dem Patienten je nach Schwere und Dauer des Eingriffs 0,1 bis 0,5 mg Fentanyl.
Während der Operation wurden regelmäßig Blutdruck und Herzfrequenz in Abständen von 5 Minuten gemessen. Dauerte der Eingriff länger als 2 1/2 Std., so erhielt der Patient nach ca. 90 Min. eine weitere Dosis MIDAZOLAM (0,10 mg statt 0,15 mg/kgKG). Für eine kurzzeitige Narkosevertiefung verwendete man Halothan- oder Enflurane. Die Narkoseausleitung und Extubation erfolgte wie üblich.
15 Min. nach Anaesthesieende sollte der Patient nachfolgende Fragen beantworten:

Hat der Patient gut geschlafen?	ja/nein
Erinnerung an die Maske?	ja/nein
Erinnerung an die Intubation?	ja/nein
Erinnerung an die Narkoseeinleitung?	ja/nein
War der P. während der Operation einmal wach?	ja/nein
Hat der P. Schmerzen? leicht	ja/nein
mittel	ja/nein
schwer	ja/nein
Mußte der P. erbrechen?	ja/nein

Tab. 5: Fragen zur Feststellung einer evtl. retrograden Amnesie, 15 Min. nach Anaesthesieende. Dieselben Fragen wurden dem Patienten 24 Std. später gestellt.

Kriterien für den Anaesthesisten nach der Operation:

a) Ist der Patient wach?
b) - " - schläfrig aber weckbar?
c) - " - ansprechbar?
c) - " - kooperativ?

2.4 Materialien

Als Material stehen zur Verfügung:

- 60 Anaesthesiejournale
- 60 Schemata der Nebenwirkungen
- 60 Fragenkataloge 15 Minuten post Anaesthesie
- 60 Fragenkataloge 24 Stunden post Anaesthesie
- statistische Unterlagen /

III. Ergebnisse

1. Patientengut

Da es sich bei dieser Studie um eine in den klinischen Routine-Betrieb integrierte Untersuchung handelte, rekrutierten sich die Patienten aus den verschiedensten Abteilungen der Klinik (s. dazu Tab. 6 und Tab. 7). Bezüglich des Alters wurde die obere Grenze bei 70 Jahren, die untere mit 20 Jahren festgesetzt (s. dazu Abb. 2). Eine Auswahl der zu untersuchenden Patienten nach speziellen Gesichtspunkten wurde nicht getroffen, jedoch blieben stoffwechsel- und/oder organisch bedingte Risikopatienten von der Studie ausgeschlossen. In die Untersuchung wurden sowohl Männer als auch weibliche Patienten miteinbezogen (s. dazu Abb. 3); das Körpergewicht der Patienten war insofern von Wichtigkeit, als die Dosis für MIDAZOLAM mit 0,15 mg/kgKG bemessen war. Eine obere oder untere Grenze für das Gewicht war jedoch nicht festgesetzt worden (s. dazu Abb. 4).

Region	Anzahl der Fälle
Hals	1
Oberbauch	8
Unterbauch	7
Extremitäten	38
Brust	2
Wirbelsäule	1
Rectum	3
total	60

Tab. 6: Operative Eingriffe mit MIDAZOLAM-Narkoseeinleitung
Regionale Einteilung der Operationstypen

Hals	Struma nodosa (1)
Brust	Gynaekomastie (1)
	Mammaamputation (1)
Oberbauch	Cholecystektomie (2)
	Ductus cysticus-Verschluß (1)
	Ulcus duodeni (3)
	Ulcus ventriculi (2)
Unterbauch	Leistenhernie (6)
	Leistenhoden-Exstirpation (1)
Extremitäten	Tibiakopffraktur (1)
	Varikosis (14)
	Unterschenkelfraktur (1)
	Os naviculare-Fraktur (1)
	Fasciektomie nach Dupuytren (2)
	Muskelriß des M. Triceps (1)
	Muskelhernie des re. Oberschenkels (1)
	Materialentfernung nach Femur-Fraktur (4)
	Mittelfuß-Hohlfuß-Revision (1)
	Materialentfernung nach Ulnafraktur (2)
	Ulnapseudarthrose (1)
	Tibiafraktur-Revision (1)
	Meniskus (3)
	Chondropathia patellae (1)
	Kreuzbandnaht re. Kniegelenk (1)
	Ulcus cruris (1)
	Trochanter-Fraktur (1)
	Clavicula-Fraktur (1)
Wirbelsäule	NPP (1)
Rectum	Steißbeinfistel (1)
	Rectumprolaps (1)
	Perianalabszeß (1)

Tab. 7: Mit MIDAZOLAM eingeleitete Operationen
Aufteilung nach Tab. 6
(Die in Klammer ( ) angegebene Zahl gibt die Anzahl der Operationen an.)

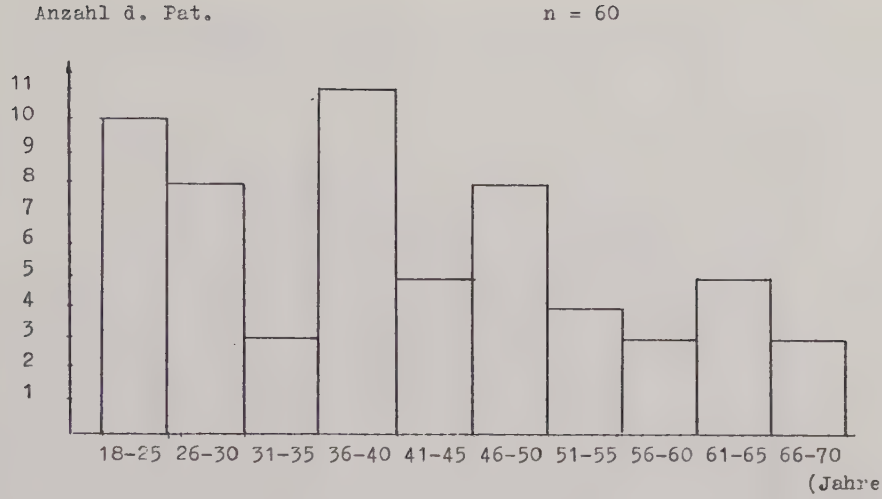


Abb. 2: Altersverteilung

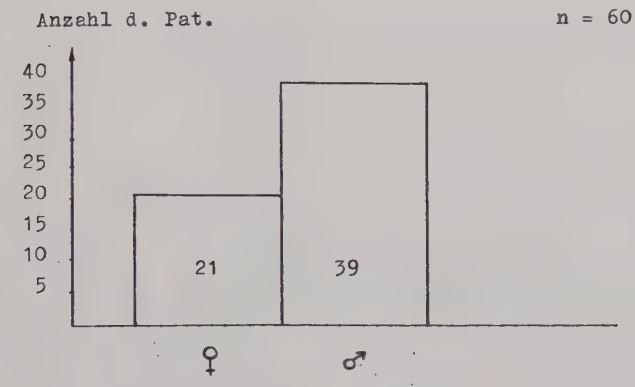


Abb. 3: Geschlechtsverteilung

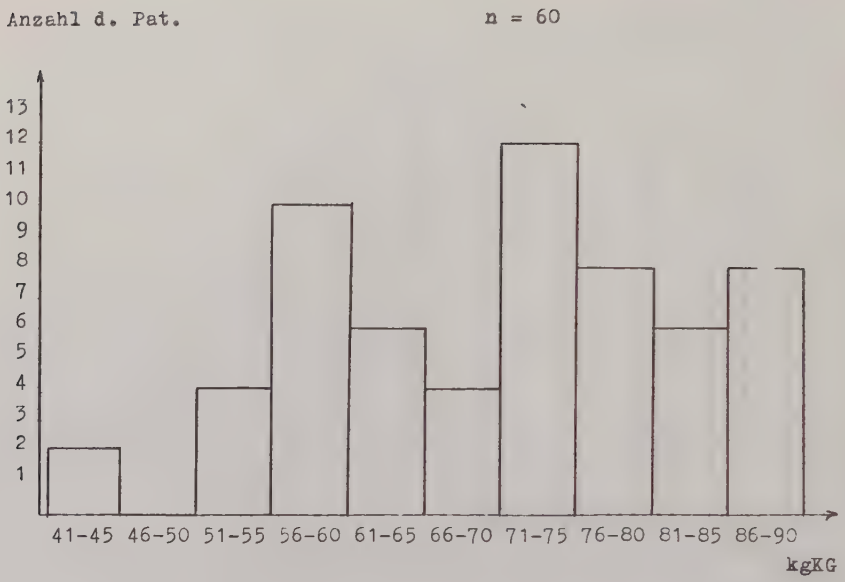


Abb. 4: Gewichtsverteilung

2. Betrachtung der Ergebnisse unter dem Gesichtspunkt der Prämedikation

2.1 Vorbemerkung

In der vorliegenden Studie wurde bei 60 Patienten die Narkose mit MIDAZOLAM eingeleitet. 30 Patienten waren prämediziert, 30 nicht prämediziert. Im Rahmen dieser Untersuchung wurde bewußt auf ein Prämedikationsschema verzichtet, um die Tauglichkeit von MIDAZOLAM im Routinebetrieb zu prüfen. Damit ist verständlich, daß auch ambulante Operationen ohne Prämedikation mit MIDAZOLAM eingeleitet wurden.

2.2 Prämedikationsplan

Die Prämedikation erfolgte mit Lormetazepam (SHF). Von den 60 untersuchten Patienten waren wie o.a. 30 prämediziert, d.h.

a) 27 Personen erhielten abends (am Abend vor der Operation) 1 - 2 mg SHF und morgens um 6 h 1 mg SHF und

b) 3 Personen erhielten nur morgens um 6 h 1 mg SHF.

Von den 30 Patienten der nicht-prämedizierten Gruppe bekamen

a) 15 Patienten nur abends um 20 h 1 - 2 mg SHF und

b) 15 Patienten wurden ambulant in das Krankenhaus eingeliefert und waren überhaupt nicht prämediziert.

3. Ergebnisse der prämedizierten und nicht-prämedizierten Gruppe

3.1 Abhängigkeit der Dosis von MIDAZOLAM von der Prämedikation

Es stellt sich folgende Frage: Ist bei nicht-prämedizierten Personen eine höhere Dosis von MIDAZOLAM nötig als bei den prämedizierten Patienten?
Die Auswertung der Unterlagen ergab, daß von den 30 prämedizierten Patienten 5 Personen eine Nachinjektion von MIDAZOLAM benötigten, das entspricht 16,66 %. Dagegen benötigten von den nicht-prämedizierten Patienten 11 Personen eine zweite Dosis MIDAZOLAM (0,10 mg/kgKG), was einem Prozentsatz von 36,66 % entspricht. Das bedeutet, daß von der nicht-prämedizierten Gruppe 6 Personen mehr eine zweite Dosis erhielten (s. dazu Tab. 8).

Eine weitere Interpretation der Tab. 8 verdeutlicht, daß kein gravierender Unterschied darin besteht, ob nun innerhalb der prämedizierten Gruppe abends und morgens oder nur morgens prämediziert wird, bzw. ob innerhalb der nicht-prämedizierten Gruppe abends oder überhaupt nicht prämediziert wird.

Dosis MIDAZOLAM	prämediziert		nicht prämediziert	
	morgens	abends u. morgens	abends	nicht
einfache Dosis 0,15mg/kgKG	1	24	9	10
doppelte Dosis 0,15 + 0,10 mg/kgKG	2	3	6	5
total	3	27	15	15
	30		30	

Tab. 8: Abhängigkeit der Dosis von MIDAZOLAM von der Prämedikation

3.2 Erlöschen des Lidreflexes in Beziehung zur Prämedikation

Das Erlöschen des Lidreflexes gilt als sicherer Hinweis dafür, daß eine Schlaftiefe erreicht ist, bei der der Patient relaxiert und anschließend intubiert werden kann. Nachfolgende Tabelle zeigt, wann bei den verschiedenen Personengruppen der Zeitpunkt des Erlöschens des Lidreflexes eingetreten ist. Da bei der verschiedenen Anzahl der Personen innerhalb der Gruppen die Einzelwerte kein klares Bild verschaffen, wurden die Werte der Untergruppen zusammengefaßt und so 2 Gruppen zum Vergleich gebracht (prämediziert und nicht-prämediziert). Dabei geht hervor, daß innerhalb der ersten drei Minuten kein signifikanter Unterschied zwischen dem Zeitpunkt des Erlöschens des Lidreflexes sowohl der prämedizierten als auch der nicht-prämedizierten Gruppe besteht. Auffallend ist jedoch, daß nach fünf Minuten bei sämtlichen Personen der prämedizierten Gruppe der Lidreflex erlosch, während innerhalb der nicht-prämedizierten Gruppe nach 5 1/2 Minuten bei zwei Personen, nach 6 Minuten bei zwei und erst nach 8 Minuten bei einer Person der Lidreflex erlosch (s. dazu Tab. 9, S. 23).

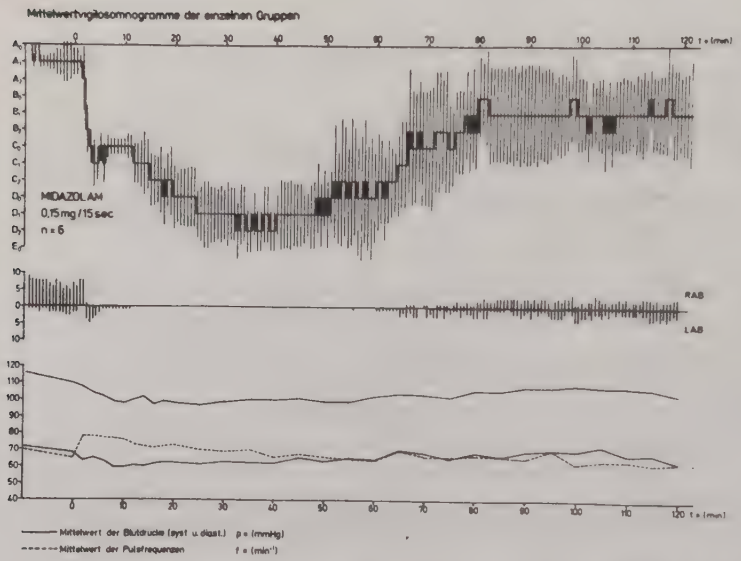
Dieses Ergebnis stimmt mit den von Doenicke, Donner[4]) erzielten Werten aus einer Probanden-Studie überein, wobei in vorliegender Untersuchung eine Injektionszeit von 30 sec., in der o.g. Probanden-Studie eine Injektionszeit von 15 sec. vorgeschrieben war (s. dazu Kap. IV, S. 59 ff. und Abb. 5, S. 24).

Tab. 9: Erlöschen des Lidreflexes nach Midazolam i.v. (0,15 mg/kg KG) in Minuten abhängig von der Prämedikation

Prämed.: Min.	abends u. morgens	nur morgens	total
1	11	1	12
1 1/2	6		6
2	3		3
2 1/2		1	1
3	4		4
4		1	1
4 1/2	1		1
5	2		2
nach 5 Min. kein Lidreflex			30

Prämed.nur Min.	abends	keine Prämed.	total
1	5	6	11
1 1/2	4	1	5
2	1	2	3
2 1/2			
3	1	4	5
4			
4 1/2	1		1
5			
5 1/2		2	2
6	2		2
8	1		1
nach 8 Min. kein Lidreflex			30

Abb. 5 : Mittelwertsvigilosomnogramm nach MIDAZOLAM i.v. (0,15 mg/kgKG)



Aus: Doenicke,A.Donner: Unterschiede der sedierenden Wirkung von Midazolam bei verschiedenen Injektionsgeschwindigkeiten[4)]

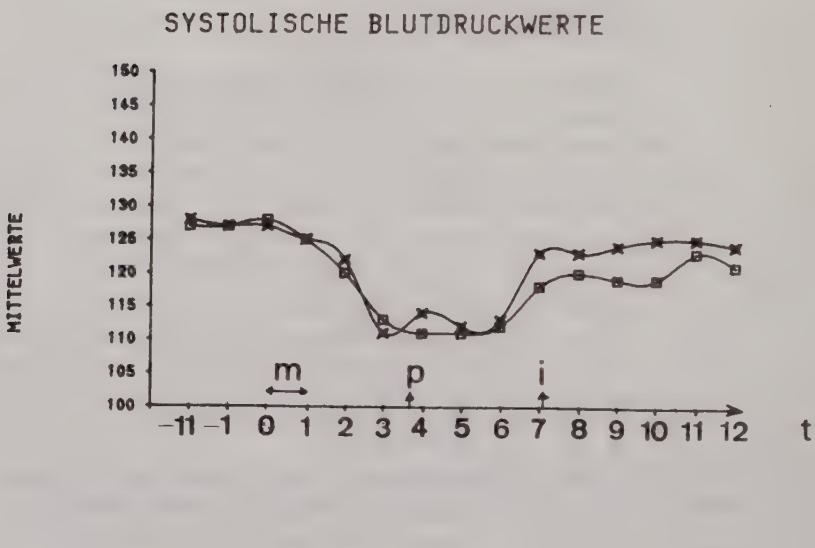
3.3 Blutdruck- und Herzfrequenzwerte in Abhängigkeit von der Prämedikation

Bei der Darstellung der Blutdruck- und Herzfrequenzwerte mußte außer auf die Art der Prämedikation (prämediziert, nicht-prämediziert) auch auf die Art der Relaxation Rücksicht genommen werden, da der Zeitpunkt der Intubation nach Applikation von Suxamethonium ein ganz anderer ist als der nach Gabe von Pancuronium.

In folgenden Abbildungen wurden jeweils die Blutdruck-Mittelwerte von prämedizierten und nicht-prämedizierten Patienten gegenübergestellt. Ebenso wurde mit den Herzfrequenzwerten verfahren. Dabei sollten eventuelle, durch die Art der Prämedikation verursachte Abweichungen dargestellt und mittels einer statistischen Erhebung verifiziert werden. Somit ergeben sich 6 Abbildungen:

- Abb. 6: Systolische Blutdruck-Mittelwerte von 11 nicht-prämedizierten und 19 prämedizierten Patienten, relaxiert mit Pancuronium,
- Abb. 7: Diastolische RR-Mittelwerte derselben Personengruppe,
- Abb. 8: Systolische RR-Mittelwerte von 11 prämedizierten und 19 nicht-prämedizierten Patienten, relaxiert mit Suxamethonium,
- Abb. 9: Diastolische RR-Mittelwerte derselben Personengruppe,
- Abb. 10: Herzfrequenz-Mittelwerte von 11 nicht-prämedizierten und 19 prämedizierten Patienten, relaxiert mit Pancuronium,
- Abb. 11: HF-Mittelwerte von 11 prämedizierten und 19 nicht-prämedizierten Patienten, relaxiert mit Suxamethonium.

Abb. 6: RR-MITTELWERTE von 11 nicht prämedizierten und 19 prämedizierten Patienten.
Zur Intubation Pancuronium



Legende: m = MIDAZOLAM
p = Pancuronium
i = Intubation
t_0-t_1 = Injektion von MIDAZOLAM (30 sec)
t_1-t_{12} = RR-Werte in Minutenabständen
⊠ = prämedizierte Gruppe
□ = nicht prämedizierte Gruppe

Zu Abb. 6: RR-Mittelwerte von 11 nicht-prämedizierten und 19 prämedizierten Patienten
Zur Intubation Pancuronium
Systolische Blutdruckwerte

t_{-11} = Ausgangswert

t_{-1} = 10 Min. nach Injektion von Atropin und Injektion von Fentanyl

t_0 = 1 Minute nach Injektion von Fentanyl und Beginn der Injektion von MIDAZOLAM

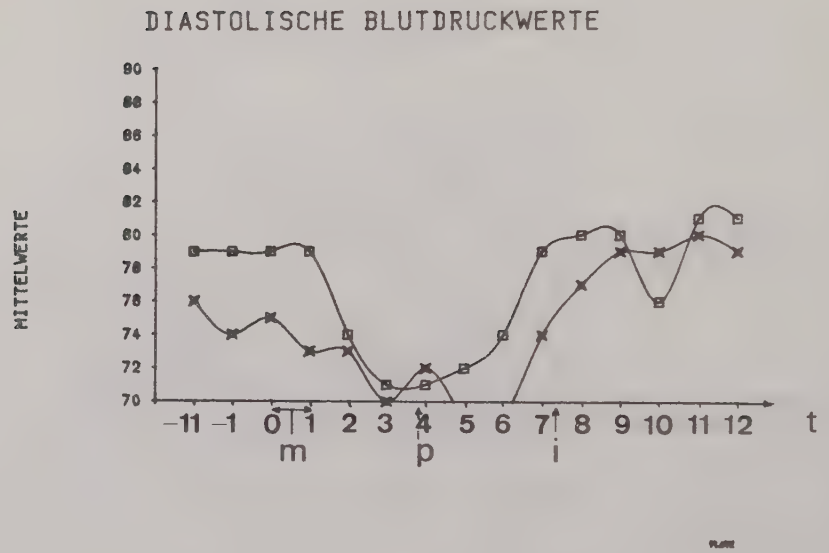
t_1 = Ende der Injektion von MIDAZOLAM

t_{1-12} = RR-Mittelwerte in Minutenabständen

Vergleichend weisen die systolischen Blutdruck-Mittelwerte der prämedizierten und nicht-prämedizierten Personengruppe einen nahezu identischen Verlauf auf.
Charakteristisch ist der RR-Abfall beginnend mit der Injektion von MIDAZOLAM und der starke RR-Anstieg nach der Injektion von Pancuronium. Die dabei erzielten RR-Mittelwerte entsprechen annähernd den Ausgangswerten oder liegen knapp darunter. Nach der Intubation bleiben die Blutdruckwerte konstant.

Statistische Erhebung: S. Anhang I/1, S. 71.

Abb. 7: RR-MITTELWERTE von 11 nicht prämedizierten und 19 prämedizierten Patienten.
Zur Intubation Pancuronium



Legende: m = MIDAZOLAM
p = Pancuronium
i = Intubation
t_0-t_1 = Injektion von MIDAZOLAM (30 sec)
t_1-t_{12} = RR-Mittelwerte in Minutenabständen
⌘ = prämedizierte Gruppe
□ = nicht prämedizierte Gruppe

Zu Abb. 7: RR-Mittelwerte von 11 nicht-prämedizierten und 19 prämedizierten Patienten
Zur Intubation Pancuronium
Diastolische Blutdruckwerte

t_{-11} = Ausgangswert

t_{-1} = 10 Min. nach Injektion von Atropin und Beginn der Injektion von Fentanyl

t_0 = 1 Min. nach Injektion von Fentanyl und Beginn der Injektion von MIDAZOLAM

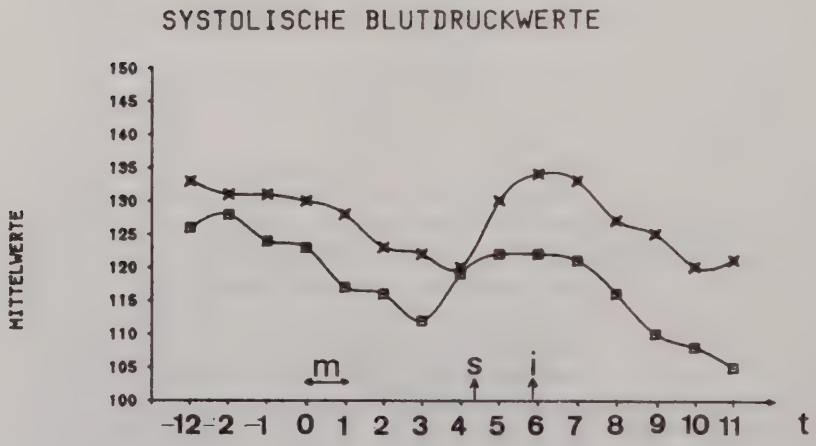
t_1 = Ende der Injektion von MIDAZOLAM

t_{1-12} = RR-Mittelwerte in Minutenabständen

Während die Gruppe der nicht-prämedizierten Patienten nach Injektion von Atropin und Fentanyl bis zum Ende der Applikation von MIDAZOLAM den Blutdruck konstant hält, unterliegt der Blutdruck der prämedizierten Personengruppe Schwankungen mit absteigender Tendenz. Beiden Patientengruppen gemeinsam ist ein starker RR-Abfall nach Injektion von MIDAZOLAM und ein Anstieg bis über den Ausgangswert hinaus nach Injektion von Pancuronium und während der Intubation. Statistisch signifikante Abweichungen innerhalb der Kurvenverläufe sind nicht nachweisbar.

Statistische Erhebung: S. Anhang I/2, S. 78.

Abb. 8: RR-MITTELWERTE von 11 prämedizierten und 19 nicht prämedizierten Patienten.
Zur Intubation Suxamethonium



Legende: m = MIDAZOLAM
s = Suxamethonium
i = Intubation
t_0-t_1 = Injektion von MIDAZOLAM (30 sec)
t_1-t_{11} = RR-Mittelwerte in Minutenabständen
⌘ = prämedizierte Gruppe
□ = nicht prämedizierte Gruppe

Zu Abb. 8: RR-Mittelwerte von 11 prämedizierten und 19 nicht-prämedizierten Patienten
Zur Intubation Suxamethonium
Systolische Blutdruckwerte

t_{-12} = Ausgangswert

t_{-2} = 10 Min. nach Injektion von Atropin und Beginn der Injektion von Alloferin

t_{-1} = 1 Min. nach Injektion von Alloferin und Beginn der Injektion von Fentanyl

t_0 = 1 Min. nach Injektion von Fentanyl und Beginn der Injektion von MIDAZOLAM

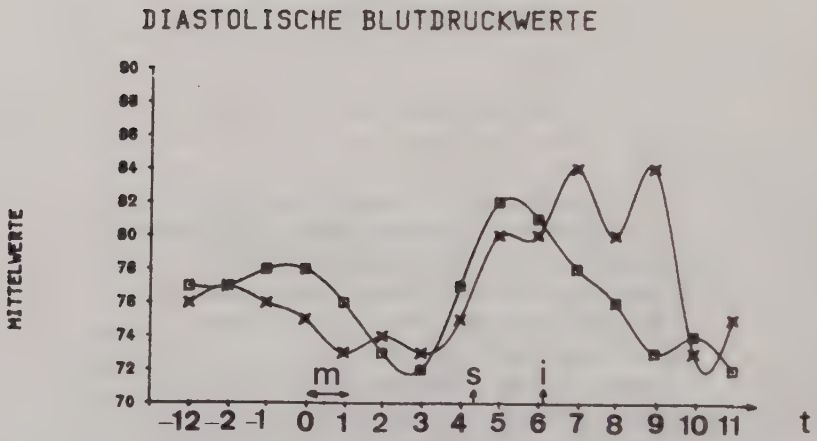
t_1 = Ende der Injektion von MIDAZOLAM

t_{1-11} = RR-Mittelwerte in Minutenabständen

Die systolischen Blutdruckwerte ergeben einen annähernd parallelen Verlauf zwischen prämedizierter und nicht-prämedizierter Gruppe. Signifikante Abweichungen innerhalb der Kurvenverläufe sind weder erkennbar noch statistisch nachzuweisen.
Beiden Gruppen gemeinsam ist ein RR-Abfall bis t = 3; d.h. Manipulationen am Patienten wie z.B. das Aufsetzen der Maske, Injektion des Relaxationsmittels und Intubation lassen den Blutdruck wieder steigen, bis er schließlich bei der prämedizierten Gruppe einen höheren Wert als den Ausgangswert erreicht. Nach der Intubation fallen die Blutdruckwerte ab; bei den nicht-prämedizierten Patienten stärker als bei den prämedizierten.

Statistische Erhebung: S. Anhang I/1, S. 71.

Abb. 9: RR-MITTELWERTE von 11 prämedizierten und 19 nicht prämedizierten Patienten.
Zur Intubation Suxamethonium



Legende: m = MIDAZOLAM
s = Suxamethonium
i = Intubation
t_0-t_1 = Injektion von MIDAZOLAM (30 sec)
t_1-t_{11} = RR-Mittelwerte in Minutenabständen
⧓ = prämedizierte Gruppe
□ = nicht prämedizierte Gruppe

Zu Abb. 9: RR-Mittelwerte von 11 prämedizierten und 19 nicht-prämedizierten Patienten
Zur Intubation Suxamethonium
Diastolische Blutdruckwerte

t_{-12} = Ausgangswert

t_{-2} = 10 Min. nach Injektion von Atropin und Beginn der Injektion von Alloferin

t_{-1} = 1 Min. nach Injektion von Alloferin und Beginn der Injektion von Fentanyl

t_0 = 1 Min. nach Injektion von Fentanyl und Beginn der Injektion von MIDAZOLAM

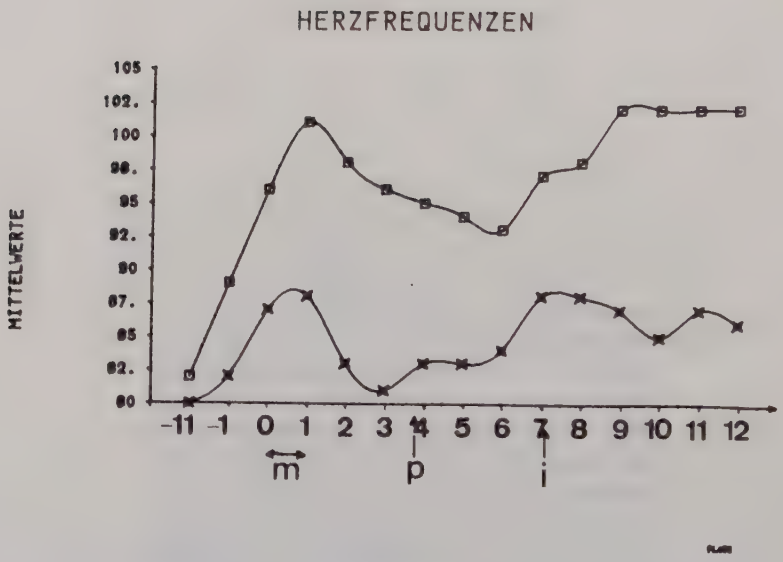
t_1 = Ende der Injektion von MIDAZOLAM

t_{1-11} = RR-Mittelwerte in Minutenabständen

Die diastolischen Blutdruckwerte zeigen ebenso wie die systolischen keine statistisch signifikanten Abweichungen in ihrem Verlauf. Beiden gemeinsam ist ein RR-Abfall nach Injektion von MIDAZOLAM und ein starker Anstieg des RR-Wertes nach Injektion von Suxamethonium und anschließender Intubation. Die dabei erzielten Werte sind um 4 mmHG höher als der Ausgangswert. Danach fällt der Blutdruck der nicht-prämedizierten Patienten sofort, d.h. innerhalb von 3 Minuten, bis unter den Ausgangswert, während der Blutdruck der prämedizierten Patienten noch 3 Minuten auf dem Intubationsniveau verharrt, um dann innerhalb einer Minute bis unterhalb des Ausgangswertes abzufallen.

Statistische Erhebung: S. Anhang I/2, S. 78.

Abb. 10: HF-MITTELWERTE von 11 nicht-prämedizierten und 19 prämedizierten Patienten
Zur Intubation Pancuronium



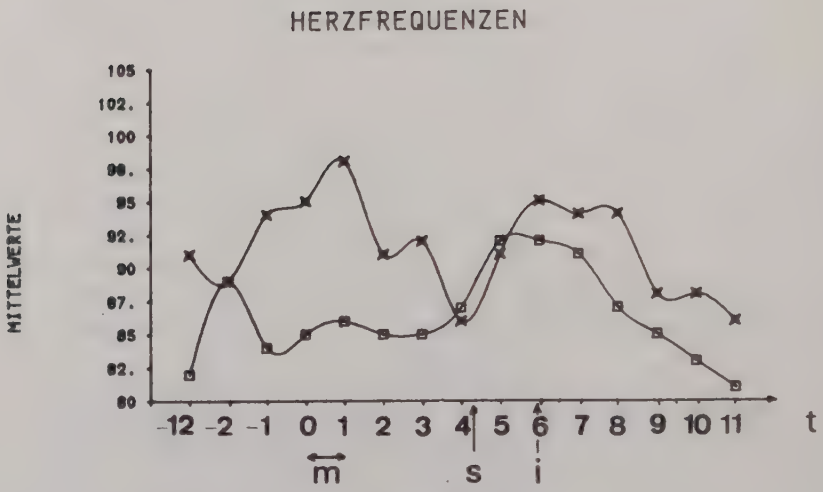
Legende: m = MIDAZOLAM
p = Pancuronium
i = Intubation
t_0-t_1 = Injektion von MIDAZOLAM (30 sec)
t_1-t_{12} = HF-Mittelwerte in Minutenabständen
⊠ = prämedizierte Gruppe
□ = nicht prämedizierte Gruppe

Zu Abb. 10: Herzfrequenz-Mittelwerte von 11 nicht-prämedizierten und 19 prämedizierten Patienten.
Zur Intubation Pancuronium

Ebenso wie bei der mit Suxamethonium relaxierten Personengruppe (Signifikanz der nicht-prämedizierten Gruppe), zeigt sich auch bei den mit Pancuronium relaxierten nicht-prämedizierten Patienten eine statistisch signifikante Abweichung innerhalb des Kurvenverlaufes ihrer Herzfrequenzen (Repeated Measures Anova nach Winer [16]). Augenfällig ist dabei der überdurchschnittlich hohe Anstieg der Frequenzen bis zum Ende der Injektion von MIDAZOLAM (t = 1). Der anschließende HF-Abfall erreicht nicht die für die prämedizierte Patientengruppe typischen Ausgangsfrequenzen, sondern bleibt ca. 10 Schläge/Min. darüber. Während der Intubation werden HF-Werte erreicht, die um ca. 20 Schl./Min. über dem Ausgangsniveau liegen.
Der Kurvenverlauf der Herzfrequenz-Mittelwerte der prämedizierten Patienten weist die charakteristischen Abweichungen vom Ausgangswert auf: Anstieg bis zur Injektion von MIDAZOLAM, Abfall der HF-Werte bis zur Applikation des Relaxationsmittels und starker Anstieg während der Intubation mit anschließender Nivellierung an den Ausgangswert.

Statistische Erhebung: S. Anhang I/3
S. 85.

Abb. 11: HF-MITTELWERTE von 11 prämedizierten und 19 nicht-prämedizierten Patienten
Zur Intubation Suxamethonium



Legende: m = MIDAZOLAM
s = Suxamethonium
i = Intubation
t_0-t_1 = Injektion von MIDAZOLAM (30 sec)
t_1-t_{11} = HF-Mittelwerte in Minutenabständen
⊠ = prämedizierte Gruppe
□ = nicht prämedizierte Gruppe

Zu Abb. 11: Herzfrequenz-Mittelwerte von 11 prämedizierten und 19 nicht-prämedizierten Patienten
Zur Intubation Suxamethonium

t_{-12} = Ausgangswert

t_{-2} = 10 Min. nach Injektion von Atropin und Beginn der Injektion von Alloferin

t_{-1} = 1 Min. nach Injektion von Alloferin und Beginn der Injektion von Fentanyl

t_0 = 1 Min. nach Injektion von Fentanyl und Beginn der Injektion von MIDAZOLAM

t_1 = Ende der Injektion von MIDAZOLAM

t_{1-11} = HF-Mittelwerte in Minutenabständen

Im Gegensatz zu den systolischen und diastolischen Blutdruckwerten läßt sich bei den Herzfrequenzen der nicht-prämedizierten Patienten eine in ihrem Verlauf signifikante Abweichung errechnen (Repeated Measures Anova nach Winer [16]). Nach Applikation von Atropin steigt die Frequenz bis zur Injektion von Alloferin um ca. 8 Schl./Min. an, fällt dann stark ab, um mit der Injektion von Fentanyl leicht wieder anzusteigen. Im Gegensatz zu den üblichen RR- und HF-Kurvenverläufen sinkt die Herzfrequenz nicht nach der Injektion von MIDAZOLAM, steigt dagegen nach Applikation von Suxamethonium stark an und fällt nach der Intubation wieder auf den Ausgangswert zurück.
Der Verlauf der HF-Kurve der prämedizierten Patienten weist zwar einen sehr unregelmäßigen Kurvenverlauf auf, statistisch gesehen weichen jedoch die errechneten Mittelwerte nicht signifikant vom Ausgangswert ab.

Statistische Erhebung: S. Anhang I/3, S. 85.

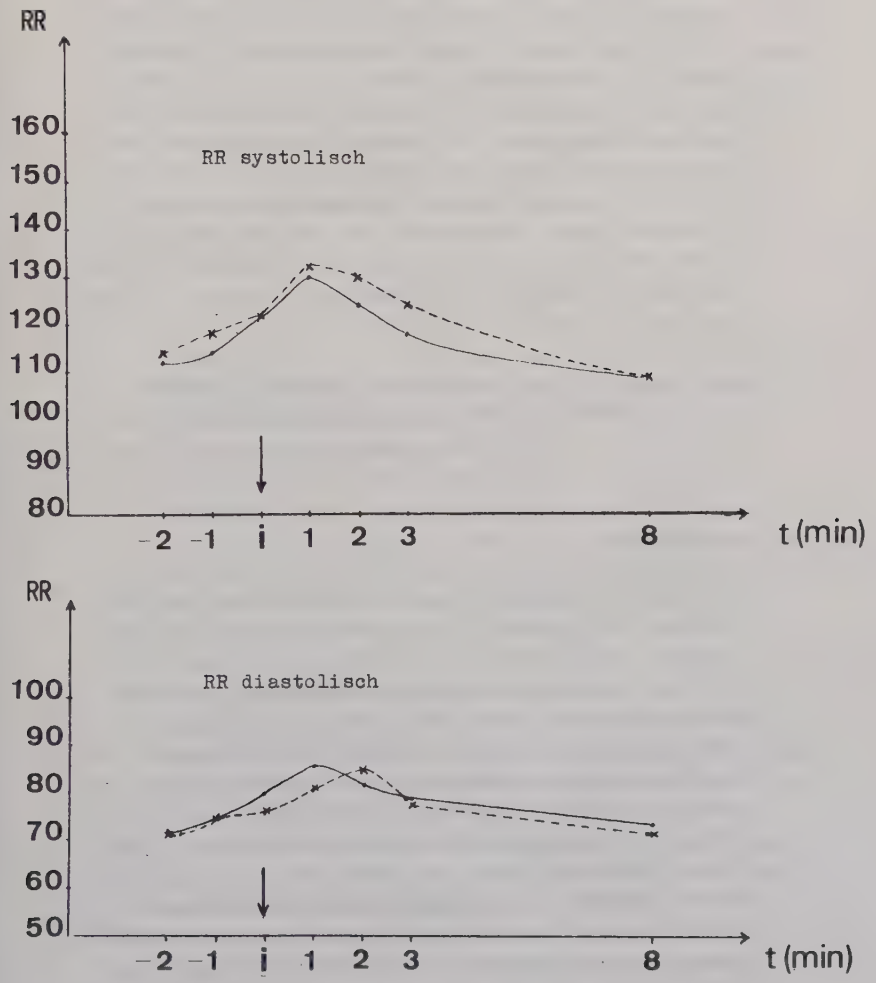
3.4 Blutdruckverhalten während der Intubation

In den vorangegangenen Untersuchungen (s. Abb. 6, 7, 8, 9) wurden die Blutdruckwerte der einzelnen Patientengruppen (prämediziert, nicht-prämediziert, relaxiert mit Suxamethonium bzw. Pancuronium) - bedingt durch verschiedene Relaxierungszeiten - getrennt dargestellt. Dadurch ist eine vergleichende Betrachtung der Blutdruckschwankungen während der Intubation, unabhängig von der Art der Relaxierung, nicht sogleich ersichtlich.

Nachfolgende Abbildungen (Abb. 12) stellen die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte der prämedizierten und nicht-prämedizierten Patienten dar, wobei der Zeitpunkt der Intubation (i) als t = 0 angenommen und die Blutdruckwerte 2 Minuten vor (t = -2) bis 8 Minuten nach der Intubation (t = 8) eingetragen sind. Da vom Zeitpunkt der Intubation ausgegangen wurde, konnten die durch Suxamethonium und Pancuronium bedingten Zeitverschiebungen, ebenso wie die Betrachtung unter Berücksichtigung der beiden Relaxierungsmittel, vernachlässigt werden.

Die Abb. 12 verdeutlicht den Anstieg der Blutdruckwerte (systolisch und diastolisch) während der Intubation. Das Maximum des Blutdruckanstieges wird 1 Minute nach dem Beginn der Intubation erreicht und liegt bei der prämedizierten Patientengruppe um 13,63 %, bei den nicht-prämedizierten Personen um 13,84 % über dem Wert, der 2 Minuten vor der Intubation gemessen wurde, womit keine augenscheinlich signifikante Blutdrucksteigerung zu verzeichnen ist (s. dazu "Vorwort zum Anhang", S. 69 [16]). 8 Minuten nach der Intubation liegt der systolische Blutdruck bei beiden Patientengruppen leicht unter dem 2 Minuten vor der Intubation gemessenen Wert.

Abb.12 : Blutdruckwerte während Einleitung einer Intubationsnarkose mit MIDAZOLAM i.v.



Legende: i = Intubation

nicht prämediziert, prämediziert

3.5 Nebenwirkungen an den Patienten nach Injektion von MIDAZOLAM

Nach der Injektion von MIDAZOLAM wurden anhand eines dafür erstellten Schemas die aufgetretenen Nebenwirkungen eingetragen. Dieses Schema enthielt Parameter wie z.B.: Apnoe/Zyanose, Singultus, Übelkeit, Gähnen, Myoklonus, Herzarrhythmie, Husten und Allergie. Es wurde vermerkt, wann der Lidreflex erlosch, die Maske aufgesetzt wurde, evtl. Maskenabwehr, ob bei der Intubation eine Abwehrreaktion stattfand oder die Stimmritze noch reagierte, ob der Patient zu irgendeinem Zeitpunkt nach der Injektion von MIDAZOLAM bis zum Ende der Operation sich bewegte, die Augen öffnete oder bis zur Intubation noch sprach.

Bei der Auswertung der Schemata wurden die Patienten in zwei Gruppen - prämediziert und nicht-prämediziert - eingeteilt. Beide Gruppen bestehen aus je 30 Personen.

3.5.1 Vorbemerkung

Der Parameter Apnoe/Zyanose erschien uns bei der Erstellung des Schemas für die Nebenwirkungen als sehr wichtig, da es für die Praxis von großer Tragweite sein kann, ob MIDAZOLAM eine atemdepressive Wirkung zeigt oder nicht. Bald schon stellte sich jedoch heraus, daß es für die Anaesthesisten unzumutbar war, das Aufsetzen der Maske vom Einsetzen einer Apnoe oder Zyanose abhängig zu machen bzw. eine Apnoe zu verhindern, indem die Maske sehr frühzeitig aufgesetzt wurde. Im Routinebetrieb - und diese Studie sollte unter keinen Umständen eine Einschränkung des Routinebetriebes darstellen - erwies es sich als die beste Methode, die Maske nach ca. 1 1/2 Minuten aufzusetzen.

Dabei hatten vereinzelt Patienten den Anschein einer Zyanose, diese Erkenntnis hat jedoch nicht soviel Wert, als daß eine definitive Aussage darüber gemacht werden kann, ob MIDAZOLAM eine für den Routinebetrieb nachweisbar relevante Atemdepression bewirkt.
Der Parameter Apnoe/Zyanose wurde daher in vorliegender Studie nicht bewertet. Es wäre jedoch von großer Wichtigkeit, speziell diesen Gesichtspunkt im Rahmen einer Probanden-Studie zu untersuchen, vornehmlich im Hinblick auf eine weitere mögliche klinische Prüfung von MIDAZOLAM, bei der MIDAZOLAM zur Prämedikation angewandt werden soll.

3.5.2 Nebenwirkungen der prämedizierten Gruppe

Singultus hatten 6 Personen innerhalb der Narkoseeinleitungsphase, während der Operation wurde dieser Parameter bei einem Patienten vermerkt,
über Übelkeit klagte niemand.
Myoklonus zeigte eine Person,
husten mußten 4 Patienten.
Ein Patient hatte zwischen der 2. und 7. Minute nach Injektion von MIDAZOLAM allergische Hauterscheinungen in Form eines Erythems an der unteren Hals- und oberen Brustpartie.
Die N_2O/O_2-Maske wurde fünf Patienten nach der ersten Minute, 15 Patienten nach der zweiten, 4 Patienten nach der dritten, 2 Patienten nach der vierten und zwei Patienten erst nach der fünften Minute aufgesetzt. Drei Patienten wehrten sich beim Aufsetzen der Maske (nach der 4. und 5. Minute).
Bei 8 Patienten fand eine Intubationsabwehr statt. Zwei Patienten konnten nicht intubiert werden, da die Stimmritze noch reagierte; bei ihnen war ein zweiter Versuch notwendig.
Trotz der Injektion von MIDAZOLAM waren 7 Patienten bis zur 5. Minute wach und ansprechbar bzw. öffneten

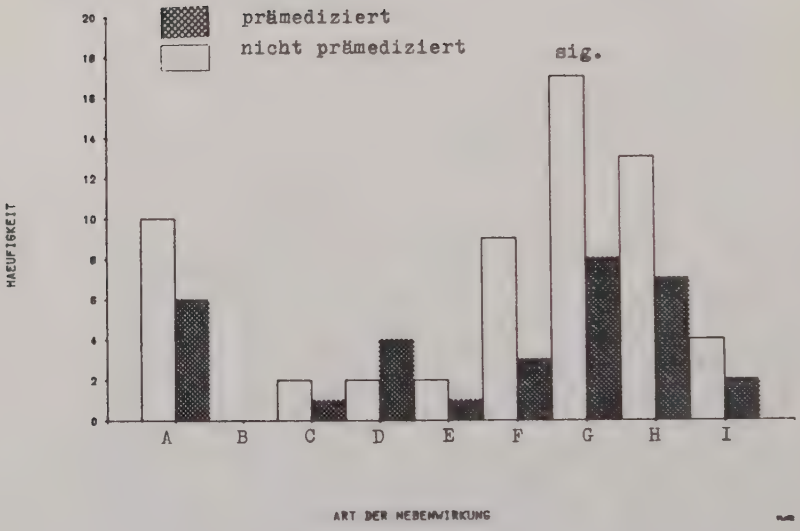
während dieser Zeit die Augen, ohne zum Sprechen befähigt zu sein. Während der Operation waren zwei Patienten wach, sieben Personen bewegten sich, ohne jedoch aufzuwachen. Alle 9 Personen gaben nach der Operation an, gut geschlafen zu haben (s. Abb. 13, S. 44).

3.5.3 Nebenwirkungen der nicht-prämedizierten Gruppe nach Injektion von MIDAZOLAM

Singultus hatten 10 Personen innerhalb der Narkoseeinleitung, während der Operation waren es 3 Patienten (s. auch "Objektive Beobachtungen des Anaesthesisten").
Myoklonie zeigten zwei Patienten,
als Reaktion auf die Maske mußten zwei Patienten nach 2 Minuten husten,
eine leichte, kurzfristige Allergie (Rötung der oberen Brustpartie) zeigte eine Person.
Die N_2O/O_2-Maske wurde vier Patienten nach einer Minute, 20 Patienten nach zwei, 3 Patienten nach drei, einem Patienten nach vier, einem nach fünf und einem Patienten nach 7 Minuten aufgesetzt. Neun Patienten wehrten sich beim Aufsetzen der Maske.
Bei 17 Patienten fand eine Intubationsabwehr statt; vier Personen konnten nicht intubiert werden, da die Stimmritze noch reagierte; hier war ein zweiter Versuch nach einer Wartezeit von ein bis zwei Minuten erforderlich.
13 Patienten konnten erst verspätet relaxiert werden, da sie bis zur 4. bzw. 6. Minute ansprechbar waren, selbst noch sprachen oder die Augen öffneten, ohne jedoch in der Lage zu sein zu sprechen.
Bei 6 Personen fielen die Nebenwirkungen "Intubationsabwehr" und "öffnet die Augen" zusammen. Nur zwei Personen hatten keinerlei Nebenwirkungen.
Während der Operation waren 6 Patienten wach, ebenfalls 6 Patienten bewegten sich während der Operation, ohne jedoch wach zu sein. Sie gaben nach der Operation an, nicht wach gewesen zu sein bzw. etwas verspürt zu haben.

Die statistische Auswertung der Nebenwirkungen ergab folgendes Ergebnis:
Beim Vergleich der Nebenwirkungen der prämedizierten mit der nicht-prämedizierten Gruppe zeigte sich, daß die nicht-prämedizierten Patienten überzufällig häufig Intubationsabwehrreaktionen aufwiesen (s. dazu Anhang III, Statistische Erhebung und Abb. 13, Nebenwirkungen nach Injektion von MIDAZOLAM).

Abb. 13: NEBENWIRKUNGEN BEI PRÄMEDIZIERTEN UND NICHT PRÄMEDIZIERTEN PATIENTEN NACH MIDAZOLAM



Legende:

A = Singultus
B = Übelkeit
C = Myoklonus
D = Husten
E = Allergie
F = Maskenabwehr
G = Intubationsabwehr
H = öffnet die Augen
I = Stimmritze reagiert noch

G = signifikant

3.6 Schilderung einiger Fälle, die eine zweite Dosis MIDAZOLAM benötigten

3.6.1 Vorbemerkung

Bei einigen Patienten trat nach der Injektion von MIDAZOLAM die Situation ein, daß das Medikament keine oder nur eine geringe Wirkung zeigte (s. dazu Kap. IV, Diskussion), d.h. daß

1. der Lidreflex nicht erlosch und
2. die Lachgas/Sauerstoffmaske nicht toleriert wurde oder
3. der Patient noch ansprechbar war.

In diesem Fall wurde dem Patienten 0,1 mg/kgKG MIDAZOLAM nachinjiziert.

Nach Tab. 8, S. 21, benötigten aus der prämedizierten Gruppe 5 Personen, aus der nicht-prämedizierten Gruppe 11 Personen eine Nachinjektion von MIDAZOLAM. Nachfolgend sind 5 der 16 aufgetretenen Fälle beispielhaft aufgeführt.

3.6.2 Fall 1

Patient, Initialen: K.P., männlich
Alter : 36 Jahre
Gewicht : 84 kg
Operation : Varitzen nach Babcock
Prämedikation : keine
Medikation : 0,5 mg Atropin -12,5 min.
3 mg Alloferin - 2,5 min.
0,15 mg Fentanyl - 1,5 min.
12,6 mg MIDAZOLAM - 0,5 min.

Minuten post injekt.	Beobachtungen und Maßnahmen nach Injektionsende von MIDAZOLAM
1	Lidreflex positiv; leichter Singultus
2	- " - - " - Aufsetzen der Maske, leichte Abwehr
3	Lidreflex positiv
4	Lidreflex negativ; Injektion von Sux.
5	Intubation; Patient öffnet sofort die Augen
6	Patient bewegt sich und öffnet die Augen
7	Injektion von 8 mg MIDAZOLAM
8	Intubation; keine Komplikationen

45 Minuten nach Operationsbeginn wacht der Patient auf, würgt, hebt den Kopf und öffnet die Augen. Sofort Injektion von 2 mg Alloferin und Zufuhr von 0,8 Vol.L. Enflurane. Nach der Operation hatte der Patient keine Erinnerung daran.

3.6.3 Fall 2

Patient, Initialen:	R.G., männlich	
Alter	: 25 Jahre	
Gewicht	: 60 kg	
Operation	: Leistenhoden-Exstirpation	
Prämedikation	: keine	
Medikation	: 0,5 mg Atropin	-12,5 min.
	2,0 mg Alloferin	- 2,5 min.
	0,1 mg Fentanyl	- 1,5 min.
	9,0 mg MIDAZOLAM	- 0,5 min.

Minuten post injekt.	Beobachtungen und Maßnahmen nach Injektionsende von MIDAZOLAM
1	Lidreflex positiv
1,5	Lidreflex negativ
2	Injektion von 78 mg Sux.
3	Patient öffnet die Augen; Aufsetzen der Maske und Zufuhr von N_2O/O_2
4	Intubation; starke Abwehrbewegung; greift zum Gesicht, öffnet die Augen
5	Injektion von 9 mg MIDAZOLAM
6	Injektion von 6 mg Alloferin
6,5	Intubation; starke Abwehrbewegung; Intubation trotzdem fortgesetzt und durchgeführt

3.6.4 Fall 3

Patient, Initialen:	Sch.W., männlich	
Alter	: 33 Jahre	
Gewicht	: 80 kg	
Operation	: Materialentfernung nach Ulnafraktur	
Prämedikation	: keine	
Medikation	: 0,5 mg Atropin	-12,5 min.
	2,0 mg Alloferin	- 2,5 min.
	0,1 mg Fentanyl	- 1,5 min.
	12,0 mg MIDAZOLAM	- 0,5 min.

Minuten post injekt.	Beobachtungen und Maßnahmen nach Injektion von MIDAZOLAM
1	Lidreflex positiv
1,5	Lidreflex negativ, leichte Zyanose, Aufsetzen der Maske; Patient toleriert die Maske gut
3	Injektion von 104 mg Sux.
4	Intubation; heftige Abwehrbewegung mit den Armen und Beinen; Intubation abgebrochen
5	Injektion von 8 mg MIDAZOLAM - " - 0,1 mg Fentanyl - " - 6,0 mg Alloferin
7	Intubation; keine Komplikationen

3.6.5 Fall 4

Patient, Initialen:	Sch.R., weiblich	
Alter	: 38 Jahre	
Gewicht	: 75 kg	
Operation	: Varitzen nach Babcock	
Prämedikation	: keine	
Medikation	: 0,5 mg Atropin	-12,5 min.
	2,0 mg Alloferin	- 2,5 min.
	0,1 mg Fentanyl	- 1,5 min.
	11,25 mg MIDAZOLAM	- 0,5 min.

Minuten post injekt.	Beobachtungen und Maßnahmen nach Injektionsende von MIDAZOLAM
1 - 5	voll ansprechbar Lidreflexe positiv
5	Injektion von 7,5 mg MIDAZOLAM
5,5	Lidreflex negativ
6	Injektion von 97,5 mg Sux.
7	Aufsetzen der Maske; leichte Abwehr, Patient versucht, zum Gesicht zu greifen
8	Intubation; keine Komplikationen

3.6.6 Fall 5

Patient, Initialen:	Sch.R., weiblich	
Alter	: 37 Jahre	
Gewicht	: 72 kg	
Operation	: Varitzen nach Babcock	
Prämedikation	: morgens 1 Tbl. SHF	
Medikation	: 0,5 mg Atropin	-12,5 min.
	2,0 mg Alloferin	- 2,5 min.
	0,1 mg Fentanyl	- 1,5 min.
	10,8 mg MIDAZOLAM	- 0,5 min.

Minuten post injekt.	Beobachtungen und Maßnahmen nach Injektion von MIDAZOLAM
1	Lidreflex positiv
1,5	Lidreflex negativ, Aufsetzen der Maske, die der Patient gut toleriert
3	Patient öffnet die Augen
4	Injektion von 93,6 mg Sux.
5	Intubation; starke Abwehrbewegung, versucht, den linken Arm zum Gesicht zu bewegen; hebt den Fuß; Intubation wird abgebrochen
6	Injektion von 7,2 mg MIDAZOLAM
7	Intubation; keine Abwehrbewegung

45 Minuten nach Operationsbeginn bewegt der Patient den Kopf. Daraufhin Zufuhr von 1,0 Vol.L. Enflurane.

4. Befragung der Patienten zur Narkoseeinleitung und objektive Beobachtung des Anaesthesisten

4.1 Allgemeines Verfahren

4.1.1 Subjektives Empfinden der Patienten 15 Minuten nach Anaesthesie-Ende

15 Minuten nach Ende der Anaesthesie wurden die Patienten befragt, ob sie gut geschlafen haben, eine Erinnerung an die Maske, die Intubation oder eine Erinnerung an die Phase des Einschlafens hatten. Dabei wurde differenziert, welches Empfinden sie beim Einschlafen hatten, wie z.B.

- unangenehm
- angenehm
- keine Erinnerung
- sehr schnell eingeschlafen
- langsam eingeschlafen
- Schwindelgefühl beim Einschlafen.

Es wurde weiterhin gefragt, ob sie das Gefühl gehabt hätten, während der Operation wach gewesen zu sein und wie intensiv die momentanen Schmerzen sind.

4.1.2 Subjektives Empfinden der Patienten 24 Stunden nach Anaesthesie-Ende

Die gleichen Fragen, die 15 Minuten nach Ende der Anaesthesie gestellt wurden, legte man dem Patienten 24 Stunden später vor. Damit sollte das Ausmaß einer evtl. retrograden Amnesie geprüft und die Aussagekraft des ersten Protokolls getestet werden.

4.1.3 Objektive Beobachtung des Anaesthesisten

Zu der subjektiven Meinung des Patienten wurde ebenfalls 15 Minuten nach Ende der Anaesthesie die objektive Beobachtung des Anaesthesisten festgehalten. Sie beinhaltete sowohl Vorkommnisse während der Operation wie z.B. Singultus, Bewegungen des Patienten und Wachzustände des Patienten, als auch Verhaltensweisen nach Anaesthesieende (Erbrechen, kooperatives bzw. nicht kooperatives Verhalten).

Bei der Auswertung der Ergebnisse wurde wiederum zwischen prämedizierten und nicht-prämedizierten Patienten unterschieden (s. dazu Tab. 10, 11, 12, S.56 ff.).

4.2 Subjektives Empfinden der prämedizierten Patienten 15 Minuten bzw. 24 Stunden nach Anaesthesieende

Vergleicht man die Ergebnisse der Befragung (15 Minuten bzw. 24 Stunden nach Anaesthesieende), so stellt sich heraus, daß alle befragten Patienten angaben, gut geschlafen zu haben. Ohne Ausnahme hatten die Patienten keine Erinnerung an die Maske bzw. an die Intubation. Etwas unterschiedlich sind die Aussagen über das Empfinden zur Phase des Einschlafens. Unangenehm empfand kein Patient die Einleitung, 13 Personen empfanden 15 Minuten nach Anaesthesieende die Einleitung als angenehm, 24 Stunden später waren es 15 Patienten, die das Einschlafen als angenehm beschrieben. Keine Erinnerung hatten 7 Personen 15 Minuten später, nach 24 Stunden waren es nur noch 6 Patienten. In ihrer Meinung über die Einleitung wollten sich 15 Minuten nach Anaesthesieende 4 Patienten nicht festlegen, 24 Stunden später waren es 5 Patienten. Als sehr schnell empfand eine

Person die Einschlafphase (15 Minuten nach Ende der Anaesthesie), bei der Befragung 24 Stunden später wollte sich dieser Patient nicht mehr auf diese Aussage festlegen und gab an, die Einleitung als angenehm empfunden zu haben. Sowohl 15 Minuten als auch 24 Stunden nach Anaesthesieende beschrieben je 2 Patienten einen leichten Schwindel bei der Einleitungsphase.

Kein Patient konnte sich erinnern, während der Operation einmal wach gewesen zu sein. Der Großteil der Patienten gab an, leichte bzw. mittlere Schmerzen zu verspüren, was jedoch auf einen gewissen Überhang an Fentanyl zurückzuführen ist. Bei der Befragung 24 Stunden später standen viele Patienten unter der Wirkung verschiedener Analgetika. Auch hier gab der größte Teil an, nur leichte Schmerzen zu verspüren.

Siehe dazu Tab. 10 und 11 S. 56 f.

4.3 Objektive Beobachtung des Anaesthesisten bei der prämedizierten Gruppe

Von den 30 untersuchten Patienten waren 15 Minuten nach Ende der Anaesthesie 27 Personen kooperativ, davon 19 Patienten wach und ansprechbar, 8 Patienten schläfrig aber weckbar; 3 Personen waren nicht kooperativ.

Während der Operation waren 2 Patienten wach, 7 Patienten bewegten sich während der Operation (Kopfbewegungen, Arm- und Fußbewegungen, soweit dies die Arm- bzw. Fußfesseln zuließen). Ein Patient hatte über mehrere Minuten einen Singultus.

Siehe dazu Tab. 12, S. 58.

4.4 Subjektives Empfinden der nicht-prämedizierten Gruppe 15 Minuten bzw. 24 Stunden nach Anaesthesieende

Alle befragten Personen gaben sowohl 15 Minuten als auch 24 Stunden nach Ende der Anaesthesie an, gut geschlafen zu haben. Kein Patient hatte eine Erinnerung an die Intubation oder glaubte, daß er während der Operation wach war. Je 2 Personen (15 Minuten, 24 Stunden nach Anaesthesieende) erinnerten sich an das Aufsetzen der Maske. Jeweils eine Person erinnerte sich unangenehm an die Einleitungsphase, dagegen empfanden 15 Minuten nach Anaesthesieende 15 Patienten die Einleitung als angenehm, und 24 Stunden später waren es sogar 22 Patienten. Eine indifferente Meinung zur Einleitung hatten bei der ersten Befragung 3, bei der zweiten nur eine Person. 7 Patienten konnten sich, kurz nachdem sie wach waren, nicht an die Einleitung erinnern, davon konnten sich 24 Stunden später 2 Patienten wieder erinnern.

Jeweils eine Person gab 15 Minuten nach Ende der Anaesthesie an, sehr schnell eingeschlafen, langsam eingeschlafen zu sein oder einen leichten Schwindel bei der Einschlafphase gefühlt zu haben. 50 % der Patienten verspürten kurz nach der Operation leichte, 40 % mittlere und 6,6 % starke Schmerzen.

Siehe dazu Tab. 10 und 11, S. 56 f.

4.5 Objektive Beobachtung des Anaesthesisten bei der nicht-prämedizierten Gruppe

15 Minuten nach Ende der Anaesthesie waren von 30 Patienten 23 kooperativ, davon 23 Personen wach und ansprechbar, 6 Personen schläfrig aber weckbar. Ein Pa-

tient war nicht kooperativ. Während der Operation waren 6 Personen wach, ebenfalls 6 Personen bewegten sich, ohne jedoch wach zu sein. Keiner der 12 Patienten konnte sich daran erinnern. Drei Personen hatten während der Operation einen Singultus.

Siehe dazu Tab. 12, S. 58.

Tab. 10: Subjektives Empfinden 15 Minuten nach Anaesthesie-Ende
n = 60

	3 nicht kooperativ mit Prämedikation n=30		1 nicht kooperativ ohne Prämedikation n=30	
	Anzahl	%	Anzahl	%
gut geschlafen	27	90	29	96,6
Erinnerung an Maske			2	6,6
Erinnerung an Intubation	-		-	
Erinnerung an Narkoseeinl.unangen.	-		1	3,3
angenehm	13	43,3	15	50,0
indiff.	4	13,3	3	10,0
keine	7	23,3	7	23,3
sehr schnell eingeschlafen	1	3,3	1	3,3
langsam eingeschlafen	-		1	3,3
leicht schwindlig	2	6,6	1	3,3
wach während Op.	-		-	
leichte Schmerzen nach Op.	12	40,0	15	50,0
mittlere Schmerzen	10	33,3	12	40,0
starke Schmerzen	5	16,6	2	6,6

Tab. 11: Subjektives Empfinden 24 Stunden nach Anaesthesie-Ende
n = 60

	2 Pat. entlassen mit Prämedikation n=28		1 Pat. entlassen ohne Prämedikation n=29	
	Anzahl	%	Anzahl	%
gut geschlafen	28	100	29	100
Erinnerung an Maske	-		2	6,9
Erinnerung an Intub.	-		-	
Erinn. an Nark.-Einl.: unangenehm	-		1	3,4
angenehm	15	53,6	22	75,9
indiff.	5	17,9	1	3,4
keine	6	21,4	5	17,2
leichter Schwindel	2	7,1	-	
wach während Op.	-		-	
leichte Schmerzen nach Op.	17	60,7	17	58,6
mittlere Schmerzen	9	32,1	12	41,4
starke Schmerzen	2	7,1	-	

Tab. 12: Objektive Beobachtungen des Anaesthesisten
15 Minuten nach Anaesthesie-Ende
n = 60

	3 nicht kooperativ mit Prämedikation n=30		1 nicht kooperativ ohne Prämedikation n=30	
	Anzahl	%	Anzahl	%
Erbrechen (nach Prostigmin oder Narcan)	2	6,6	1	3,3
kooperativ wach u. ansprechbar	19	63,3	23	76,6
schläfrig-weckbar	8	26,6	6	20,0
nicht kooperativ	3	10,0	1	3,3
wach während der Op.	2	6,6	6	20,0
Bewegungen während der Op.	7	23,3	6	20,0
jedoch nicht wach				
Singultus	1	3,3	3	10,0

IV. Diskussion

1. Vorbemerkung

Die große Zahl verschiedener Benzodiazepine, die in letzter Zeit erprobt wurden, unterscheiden sich durch die Substituenden am Diazepam-Ring (s. auch Abb. 1, S. 2). Die geringen Wirkungsunterschiede scheinen somit nicht eine Frage der Dosis allein zu sein. Im Gegensatz zu fast allen Hypnotica haben die Benzodiazepine keine cardiopressive Wirkung [8]. Es wurden daher immer wieder Versuche unternommen, die klassischen Hypnotica durch ein potentes Benzodiazepin zu ersetzen.

Die Nachteile aller bisher bekannten Benzodiazepine sind

1. eine relativ lange Halbwertszeit (zum Teil mehr als 10 Stunden),
2. zu lange Anflutungszeiten,
3. sie verursachen unterschiedlich häufig heftige Injektionsschmerzen und
4. länger andauernde Venenreizungen.

Das in vorliegender Studie untersuchte Benzodiazepin MIDAZOLAM weist bemerkenswerte Eigenschaften auf:
Es hat im Gegensatz zu anderen herkömmlichen Benzodiazepinen eine kurze Halbwertszeit von 1,3 bis 2,2 Stunden, das Salz der Verbindung ist wasserlöslich und in wässriger Lösung stabil.

2. Brauchbarkeit von MIDAZOLAM für die Einleitung einer Narkose

2.1 Venenverträglichkeit

Die in Tierversuchen ermittelte Venenverträglichkeit [11] läßt sich nicht auf den menschlichen Organismus übertragen, wie die von Doenicke, Donner erstellte Studie zeigt [4) 5)]. Dabei traten Venenreizungen bei Probanden mit eigens für MIDAZOLAM gelegter Kanüle auf und waren 24 Stunden nach Injektion von MIDAZOLAM noch nachzuweisen.
In der vorliegenden Studie wurde auf eine eigene Kanüle verzichtet. Keiner der 60 Patienten gab an, Schmerzen bei der Injektion oder 24 Stunden später verspürt zu haben.

2.2 RR- und HF-Schwankungen während der Einleitungsphase

Mit Ausnahme der mit Suxamethonium relaxierten, nichtprämedizierten Patientengruppe war bei allen übrigen untersuchten Gruppen eine deutliche Herzfrequenzsteigerung vom Ausgangswert bis zum Ende der Injektion von MIDAZOLAM festzustellen (s. dazu Abb. 10, 11, S. 34 ff.) Dies scheint eine psychisch bedingte anxiogene Herzfrequenzsteigerung zu sein, zumal eine große Anzahl der Patienten trotz Aufforderung, die Augen zu schließen, diese krampfhaft geöffnet hielt. Insofern kommt der Art der Prämedikation eine große Bedeutung zu.

Die RR-Werte blieben bis zur Injektion von MIDAZOLAM relativ konstant, fielen jedoch nach Injektionsende ab und erreichten mit der Intubation zum Teil höhere Werte als der Ausgangswert. Dies ist ein sicheres Zeichen dafür,

daß die Intubation zu einem Zeitpunkt vorgenommen wurde, bei dem die Schlaftiefe noch zu gering war. Da der Patient in vorliegender Studie jedoch erst dann relaxiert wurde, wenn der Lidreflex erloschen war, läßt dies den Schluß zu, daß das Erlöschen des Lidreflexes allein noch kein sicherer Hinweis dafür ist, eine für die Intubation genügende Schlaftiefe erreicht zu haben.

Nach der Intubation konnten keine signifikanten Blutdruck- und Herzfrequenzschwankungen festgestellt werden; die von Corssen [2] und Reves [14] beschriebene cardiovasculäre Stabilität kann aufgrund der Beobachtungen von 60 Patienten bestätigt werden.

Wie die statistische Auswertung zeigt, weicht nur die Kurve der Herzfrequenzen der nicht-prämedizierten Patienten von der Ausgangsfrequenz ab. Somit ergeben sich zwei Fragen:

1. Warum weichen neben den Herzfrequenzwerten nicht auch die Blutdruckwerte vom Ausgangswert signifikant ab?

2. Warum weichen nur die Herzfrequenzwerte der nicht-prämedizierten Patienten signifikant ab?

ad 1.: Nach der Injektion von MIDAZOLAM tritt bei allen Patientenkollektiven ein mehr oder weniger starker Blutdruckabfall ein, der jedoch ein normales Phänomen eines jeden Benzodiazepins darstellt und somit als typisches Merkmal für MIDAZOLAM (im Gegensatz zu anderen Benzodiazepinen) nicht relevant ist. Anders hingegen das Verhalten des Blutdrucks während der Intubation. Zum Zeitpunkt der Intubation sollte eine Schlaf-

tiefe erreicht sein, die eine problemlose Intubation ermöglicht und den Blutdruck nicht in einem zu starken Maße beeinflußt.

Eine isolierte Betrachtung der Blutdruckwerte vor und nach der Intubation (s. dazu Abb. 12, S. 39, zeigt, daß vom Zeitpunkt t = -2, d.h. 2 Minuten vor der Intubation, bis zum Zeitpunkt t = +1, d.h. 1 Minute nach der Intubation, sich der Blutdruck bei der nicht-prämedizierten Patientengruppe nur um 13,84 % verändert, bei der prämedizierten Gruppe nur um 13,63 %. 8 Minuten nach der Intubation war in beiden Gruppen der Ausgangsblutdruck (t = -2) leicht unterschritten. Dieses an sich positive Ergebnis muß jedoch dahingehend relativiert werden, daß aus der Gruppe der prämedizierten Patienten 5 Personen, aus der Gruppe der nicht-prämedizierten Patienten 11 Personen eine Nachinjektion von 0,1 mg/kg KG vor der Intubation benötigten (s. dazu Tab. 8, S. 21), was zu einer Stabilisierung des Blutdruckes beitrug.

ad 2.: Während der Narkose und vor allem während der Narkoseeinleitung reagiert der menschliche Organismus auf Irritationen irgendwelcher Art (z.B. Intubation, Umlagerung zur Operation, Transport vom Anaesthesie- in den Operationsraum etc.) immer zuerst mit einem Anstieg der Herzfrequenzen. Da die physische Reizung der Intubation von sehr kurzer Dauer, die Schlaftiefe zu diesem Zeitpunkt in der Regel genügend tief ist, bleibt die Reaktion des Organismus auf den Anstieg der Herzfrequenz beschränkt. Hier zeigt sich, ebenso wie in den vorhergehenden Untersu-

chungen, die Bedeutung der Prämedikation, da nur die Herzfrequenzwerte der nicht-prämedizierten Patienten statistisch signifikant vom Ausgangswert abwichen.

2.3 Amnestische Untersuchung

Der Grad der Amnesie wurde anhand eines Fragenkatalogs ermittelt. Die Patienten konnten sich weder an die Maske (obwohl ein Teil der Patienten zu diesem Zeitpunkt noch ansprechbar war) [8], noch an die Intubation erinnern. Patienten, die während der Operation wach waren, gaben an, gut geschlafen zu haben. Fast alle Patienten konnten sich aber an die MIDAZOLAM-Injektion und an das Anpassen der Maske vor der Injektion von Atropin erinnern. Insofern dürfte es sich mehr um eine antegrade als um eine retrograde Amnesie handeln. [6] [8]

2.4 Abhängigkeit der Dosis von MIDAZOLAM von der Prämedikation

Die Abhängigkeit der Dosis von der Prämedikation konnte klar demonstriert werden. Von den nicht-prämedizierten Patienten (n = 30) benötigten 11, von den prämedizierten Patienten (n = 30) 5 Patienten eine zweite Dosis von MIDAZOLAM, um intubiert werden zu können (s. dazu Tab. 8, S. 21).
Es gibt dafür drei mögliche Erklärungen:

1. Die Dosis von MIDAZOLAM von 0,15 mg/kgKG war zu niedrig,
2. die Injektionszeit von 30 Sekunden zu lang,
3. die Prämedikation ungenügend.

Die Studie von Doenicke, Donner[4] zeigt die Abhängigkeit der Schlaftiefe von der Injektionszeit. Diese stellt sich wie folgt dar: Je kürzer die Injektionszeit, desto eher wird eine für die Intubation genügende Schlaftiefe erreicht. Es bedarf daher möglicherweise noch weiterer Probanden-Untersuchungen, um eine optimale Medikation und Injektionsgeschwindigkeit zu erzielen (s. dazu Abb. 5, S. 24).

2.5 Beurteilung der Zuverlässigkeit der Narkoseeinleitung

Ziel dieser Studie war es, MIDAZOLAM auf seine klinische Brauchbarkeit hin und die Abhängigkeit von der Prämedikation zu untersuchen. Dabei wurden einige Parameter, wie z.B. das Erlöschen des Lidreflexes, die Abwehr beim Aufsetzen der Maske oder Intubationsabwehr zur Beurteilung herangezogen. Der Lidreflex erlosch bei über 50 % der prämedizierten Patienten eine Minute nach Injektionsende von MIDAZOLAM, doch waren es immerhin noch 2 von 30 Patienten, bei denen der Lidreflex erst 5 Minuten nach MIDAZOLAM erlosch. Bei einem Patienten der nicht-prämedizierten Gruppe erlosch der Lidreflex erst nach 8 Minuten (s. dazu Tab. 9, S. 23). Bei 26,66 % der untersuchten Patienten erlosch der Lidreflex erst nach 2 Minuten. Wie die Untersuchungen von Doenicke, Donner [4] und Doenicke, Bauer [5] zeigen, wird eine befriedigende Schlaftiefe von C_o frühestens nach ca. 4 Minuten erreicht (s. dazu Abb. 5, S. 24). Diese Werte stimmen mit den klinischen Beobachtungen überein.

Zusammenfassend darf aus den vorliegenden Untersuchungsergebnissen geschlossen werden, daß unter den beschriebenen Bedingungen für eine Narkoseeinleitung mit MIDAZOLAM eine längere Einleitungsphase bis zu 8 Minuten einkalkuliert werden muß. Bei einer Präme-

dikation, wie sie in vorliegender Studie durchgeführt wurde, ist die Zuverlässigkeit von MIDAZOLAM eingeschränkt.

Aufgrund der Vorteile, die diese Substanz gegenüber anderen besitzt, wäre eine Prüfung von MIDAZOLAM zur Narkoseeinleitung unter dem Gesichtspunkt einer adäquaten Prämedikation, wie etwa Lormetazepam oder MIDAZOLAM ca. 60 Minuten vor Anaesthesiebeginn intramuskulär injiziert, lohnenswert.

V. Zusammenfassung

1. Abhängigkeit der MIDAZOLAM-Dosis von der Prämedikation

Wie die Auswertungen nach Tab. 8, S. 21 ergaben, benötigten von den prämedizierten Patienten 16,66 % bzw. 5 von 30 Personen eine Nachinjektion von MIDAZOLAM, d.h. bei diesen Personen war die Einschlaftiefe nach einer einmaligen Injektion von MIDAZOLAM (0,15 mg/kgKG) nicht genügend tief, so daß eine zweite Injektion (0,10 mg/kgKG) nötig war. Von den nicht-prämedizierten Patienten benötigten 36,66 % oder 11 von 30 Personen eine Nachinjektion.

Hieraus ist ersichtlich, daß die Prämedikation - wobei es nicht von Bedeutung war, ob der Patient abends und morgens oder nur morgens bzw. nur abends oder gar nicht prämediziert wurde - einen wesentlichen Faktor bezüglich der Wirksamkeit von MIDAZOLAM darstellt.

2. Erlöschen des Lidreflexes in Beziehung zur Prämedikation

Fünf Minuten nach der Injektion von MIDAZOLAM war bei allen Patienten der prämedizierten Gruppe der Lidreflex erloschen. Im Gegensatz dazu benötigten 2 Personen der nicht-prämedizierten Gruppe 6 Minuten und ein Patient 8 Minuten, bis deren Lidreflex erlosch. Die Bedeutung der Prämedikation kommt hier besonders zum Ausdruck, da für den Anaesthesisten das Erlöschen des Lidreflexes ein wichtiges Kriterium für die Fortführung der Narkoseeinleitung darstellt (s. dazu Tab. 9, S. 23).

3. Blutdruckwerte in Abhängigkeit von der Prämedikation

Die Kurvenverläufe der Blutdruckwerte weisen keine statistisch signifikanten Abweichungen von den Ausgangswerten auf. Dies gilt sowohl für die prämedizierten als auch für die nicht-prämedizierten Patienten und ist unabhängig von der Art der Relaxierung (s. dazu Abb. 6, 7, 8, 9, S. 26 ff. und Anhang I/1, 2 S. 71 ff.

4. Herzfrequenzwerte in Abhängigkeit von der Prämedikation

Bei den prämedizierten Patienten zeigen sich keine von den Ausgangswerten signifikant abweichenden Kurvenverläufe (s. dazu Abb. 10, 11, S. 34 ff. und Anhang I/3 und II, S. 85 ff.
Dagegen weichen die Frequenzwerte der nicht-prämedizierten Patienten signifikant vom Ausgangswert ab, sowohl nach Relaxierung mit Pancuronium als auch bei Suxamethonium (kritische Würdigung s. "Diskussion", S. 59 ff.).

5. Nebenwirkungen an den Patienten nach Injektion von MIDAZOLAM

Die statistische Auswertung der Nebenwirkungen ergab, daß die nicht-prämedizierten Patienten überzufällig häufig Intubationsabwehr-Reaktionen aufwiesen (s. dazu Abb. 13, S. 44 und statistische Auswertung im Anhang III, S. 92 ff.

6. Beobachtungen des Anaesthesisten während und nach der Operation

Während der Operation waren bei der prämedizierten Gruppe 2 Patienten wach, 7 Patienten bewegten sich, ein Pa-

tient hatte über mehrere Minuten hinweg Singultus. Bei der nicht-prämedizierten Gruppe waren 6 Personen wach, 6 Patienten bewegten sich und 3 Personen hatten während der Operation einen Singultus. Alle Patienten gaben jedoch an, während der Narkosezeit gut geschlafen zu haben. Nach der Operation waren von den Patienten mit Prämedikation 3, von denjenigen ohne Prämedikation eine Person nach Beendigung der Narkose nicht kooperativ. Dies hängt möglicherweise jedoch mit einem gewissen Überhang an Fentanyl zusammen (s. dazu Tab. 12, S. 58).

VI. Anhang

Vorwort

Sämtliche Berechnungen wurden an der Großrechenanlage CDC-CYBER 175 des Leibnitz-Rechenzentrums der Bayerischen Akademie der Wissenschaften in München mit Genehmigung von Herrn Dr. M.Wiseman unter Anleitung von Herrn Voreck [12] durchgeführt.

Die Algorithmen wurden dem Programmpaket SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) [10], insbesondere dem Unterprogramm MANOVA [7] entnommen. Die Überprüfung auf Mittelwertsunterschiede erfolgte mittels einfaktorieller Varianzanalyse [1)9)15)] (SPSS-Unterprogramm BREAKDOWN [10], Tables-Variables 1 to 45, s. dazu Anhang I), die Überprüfung auf Verlaufsunterschiede geschah mit Hilfe einer zweifaktoriellen Varianzanalyse [1)9)15)] (SPSS-Unterprogramm RELIABILITY, Variables 31 to 45, s. dazu Anhang II). Der Kurvenverlauf (Repeated measures ANOVA) wurde lediglich bei den Herzfrequenzen (s. dazu Abb. 10, 11, S. 34 ff.) [12] statistisch überprüft, da nach Winer [16] ein derartiger Test nur dann sinnvoll erscheint, wenn augenscheinlich bereits ein Unterschied im Kurvenverlauf auffällt. Da dies bei den Blutdruckwerten nicht der Fall ist (s. dazu Abb. 6, 7, 8, 9, 12, S. 26 ff.) [12], wurde auf eine derartige statistische Untersuchung verzichtet. Die Nebenwirkungen (s. dazu Abb. 13, S. 44) wurden mit dem Testverfahren "Chi^2 für eine 4-Felder-Tafel" [9)10)] durchgeführt (Crosstabulation, Tables = NEWI 2 to NEWI 10, Präm = 2, nicht präm = 1; (0) = nein, (1) = ja, s. dazu Anhang III).

Wegen des relativ komplizierten Ausdrucks von MANOVA erschien es nicht sinnvoll, die einzelnen Tabellen in den Textteil aufzunehmen. Die für eine schnelle Überprüfung der Ergebnisse wichtigen Tabellen sind unter Anhang I bis III aufgeführt.

Anhang I/1:

Überprüfung auf statistisch signifikante Mittelwertsunterschiede der systolischen Blutdruckwerte (BREAK-DOWN Var. 1 to Var. 45, ANOVA TABLE Analysis of Variance, Signifikanz bei < 0,05).

S. dazu Abb. 6, 7, 8, 9, 10, 11, S. 26 ff.

VAR 1

ANALYSIS OF VARIANCE

CODE	VALUE LABEL	SUM	MEAN	STD DEV	SUM OF SQ		N
1.		1400.0000	127.2727	22.5126	5068.1818	(	11)
2.		2400.0000	126.3158	11.4069	2342.1053	(	19)
3.		2435.0000	128.1579	18.5000	6160.5263	(	19)
4.		1460.0000	132.7273	16.9357	2868.1818	(	11)
	TOTAL	7695.0000	128.2500	16.8449	16741.2500	(	60)

ANOVA TABLE

	SUM OF SQUARES	DEGREES OF FREEDOM	MEAN SQUARE
BETWEEN GROUPS	302.2548	(3)	100.7516
WITHIN GROUPS	16438.9952	(56)	293.5535
TOTAL	16741.2500	(59)	

F = .3432 SIG. = .7942 ETA SQRD = .0181

VAR 3

ANALYSIS OF VARIANCE

CODE	VALUE LABEL	SUM	MEAN	STD DEV	SUM OF SQ		N
1.		1395.0000	126.8182	24.6245	6063.6364	(	11)
2.		2425.0000	127.6316	12.4017	2768.4211	(	19)
3.		2415.0000	127.1053	17.5844	5565.7895	(	19)
4.		1440.0000	130.9091	16.2509	2640.9091	(	11)
	TOTAL	7675.0000	127.9167	17.0565	17164.5833	(	60)

ANOVA TABLE

	SUM OF SQUARES	DEGREES OF FREEDOM	MEAN SQUARE
BETWEEN GROUPS	125.8274	(3)	41.9425
WITHIN GROUPS	17038.7560	(56)	304.2635
TOTAL	17164.5933	(59)	

F = .1378 SIG. = .9370 ETA SQRD = .0073

VAR 5

CODE	VALUE LABEL	SUM	MEAN	STD DEV	SUM OF SQ		N
1.		1410.0000	128.1818	21.2453	4513.6364	(	11)
2.		2350.0000	123.6842	14.2246	3642.1053	(	19)
3.		2410.0000	126.8421	18.7979	6360.5263	(	19)
4.		1440.0000	130.9091	15.6234	2440.9091	(	11)
	TOTAL	7610.0000	126.8333	17.1476	17348.3333	(	60)

ANOVA TABLE

	SUM OF SQUARES	DEGREES OF FREEDOM	MEAN SQUARE
BETWEEN GROUPS	391.1563	(3)	130.3854
WITHIN GROUPS	16957.1770	(56)	302.8067
TOTAL	17348.3333	(59)	

F = .4306 SIG. = .7319 ETA SQRD = .0225

VAR7

ANALYSIS OF VARIANCE

CODE	VALUE LABEL	SUM	MEAN	STD DEV	SUM OF SQ		N
1.		1380.0000	125.4545	20.4273	4172.7273	(	11)
2.		2340.0000	123.1579	13.5616	3310.5263	(	19)
3.		2375.0000	125.0000	20.6155	7650.0000	(	19)
4.		1435.0000	130.4545	16.3485	2672.7273	(	11)
	TOTAL	7530.0000	125.5000	17.5562	18185.0000	(	60)

ANOVA TABLE

	SUM OF SQUARES	DEGREES OF FREEDOM	MEAN SQUARE
BETWEEN GROUPS	379.0191	(3)	126.3397
WITHIN GROUPS	17805.9809	(56)	317.9639
TOTAL	18185.0000	(59)	

F = .3973 SIG. = .7554 ETA SQRD = .0208

VAR9

ANALYSIS OF VARIANCE

CODE	VALUE LABEL	SUM	MEAN	STD DEV	SUM OF SQ		N
1.		1320.0000	120.0000	18.0278	3250.0000	(	11)
2.		2235.0000	117.6316	12.0610	2618.4211	(	19)
3.		2325.0000	122.3684	20.8412	7818.4211	(	19)
4.		1405.0000	127.7273	14.7247	2168.1818	(	11)
	TOTAL	7285.0000	121.4167	16.7760	16604.5833	(	60)

	SUM OF SQUARES	DEGREES OF FREEDOM	MEAN SQUARE
BETWEEN GROUPS	749.5594	(3)	249.8531
WITHIN GROUPS	15855.0239	(56)	283.1254
TOTAL	16604.5833	(59)	

F = .8825 SIG. = .4558 ETA SQRD = .0451

VAR11

ANALYSIS OF VARIANCE

CODE	VALUE LABEL	SUM	MEAN	STD DEV	SUM OF SQ		N
1.		1240.0000	112.7273	15.8688	2518.1818	(	11)
2.		2115.0000	111.3158	15.7975	4492.1053	(	19)
3.		2200.0000	115.7895	17.7375	5863.1579	(	19)
4.		1355.0000	123.1818	12.3030	1513.6364	(	11)
	TOTAL	6910.0000	115.1667	16.0763	15248.3333	(	60)

ANOVA TABLE

	SUM OF SQUARES	DEGREES OF FREEDOM	MEAN SQUARE
BETWEEN GROUPS	1061.2520	(3)	353.7507
WITHIN GROUPS	14187.0813	(56)	253.3407
TOTAL	15248.3333	(59)	

F = 1.3963 SIG. = .2534 ETA SQRD = .0696

VAR13

ANALYSIS OF VARIANCE

CODE	VALUE LABEL	SUM	MEAN	STD DEV	SUM OF SQ		N
1.		1218.0000	110.7273	17.7149	3138.1818	(	11)
2.		2120.0000	111.5789	17.4047	5452.6316	(	19)
3.		2160.0000	113.6842	14.5146	3792.1053	(	19)
4.		1340.0000	121.8182	13.4671	1813.6364	(	11)
	TOTAL	6838.0000	113.9667	15.9978	15099.9333	(	60)

ANOVA TABLE

	SUM OF SQUARES	DEGREES OF FREEDOM	MEAN SQUARE
BETWEEN GROUPS	903.3783	(3)	301.1261
WITHIN GROUPS	14196.5550	(56)	253.5099
TOTAL	15099.9333	(59)	

F = 1.1878 SIG. = .3227 ETA SQRD = .0598

VAR15

ANALYSIS OF VARIANCE

CODE	VALUE LABEL	SUM	MEAN	STD DEV	SUM OF SQ		N
1.		1218.0000	110.7273	18.4070	3388.1818	(	11)
2.		2260.0000	118.9474	20.3155	7428.9474	(	19)
3.		2135.0000	112.3684	16.9450	5168.4211	(	19)
4.		1325.0000	120.4545	9.8627	972.7273	(	11)
	TOTAL	6938.0000	115.6333	17.4132	17889.9333	(	60)

ANOVA TABLE

	SUM OF SQUARES	DEGREES OF FREEDOM	MEAN SQUARE
BETWEEN GROUPS	931.6558	(3)	310.5519
WITHIN GROUPS	16958.2775	(56)	302.8264
TOTAL	17889.9333	(59)	

F = 1.0255 SIG. = .3883 ETA SQRD = .0521

VAR17

- - - - - - - - - - A N A L Y S I S O F V A R I A N C E -

CODE	VALUE LABEL	SUM	MEAN	STD DEV	SUM OF SQ		N
1.		1228.0000	111.6364	19.6584	3864.5455	(	11)
2.		2310.0000	121.5789	23.8078	10202.6316	(	19)
3.		2150.0000	113.1579	19.0183	6510.5263	(	19)
4.		1435.0000	130.4545	16.9491	2872.7273	(	11)
	TOTAL	7123.0000	118.7167	21.0971	26260.1833	(	60)

* * * * * * * * * * * * * * A N O V A T A B L E * * * * * * * * * * *

	SUM OF SQUARES	DEGREES OF FREEDOM		MEAN SQUARE
BETWEEN GROUPS	2809.7527	(	3)	936.5842
WITHIN GROUPS	23450.4306	(	56)	418.7577
TOTAL	26260.1833	(	59)	

F = 2.2366 SIG. = .0940 ETA SQRD = .1070

VAR19

- - - - - - - - - - A N A L Y S I S O F V A R I A N C E -

CODE	VALUE LABEL	SUM	MEAN	STD DEV	SUM OF SQ		N
1.		1295.0000	117.7273	22.5126	5068.1818	(	11)
2.		2325.0000	122.3684	20.7745	7768.4211	(	19)
3.		2335.0000	122.8947	21.1684	8065.7895	(	19)
4.		1475.0000	134.0909	26.4403	6990.9091	(	11)
	TOTAL	7430.0000	123.8333	22.3676	29518.3333	(	60)

* * * * * * * * * * * * * * A N O V A T A B L E * * * * * * * * * * *

	SUM OF SQUARES	DEGREES OF FREEDOM		MEAN SQUARE
BETWEEN GROUPS	1625.0319	(	3)	541.6773
WITHIN GROUPS	27893.3014	(	56)	498.0947
TOTAL	29518.3333	(	59)	

F = 1.0875 SIG. = .3620 ETA SQRD = .0551

VAR21

- - - - - - - - - - A N A L Y S I S O F V A R I A N C E -

CODE	VALUE LABEL	SUM	MEAN	STD DEV	SUM OF SQ		N
1.		1315.0000	119.5455	21.9607	4822.7273	(	11)
2.		2290.0000	120.5263	20.8096	7794.7368	(	19)
3.		2340.0000	123.1579	19.2361	6660.5263	(	19)
4.		1465.0000	133.1818	24.8267	6163.6364	(	11)
	TOTAL	7410.0000	123.5000	21.3188	26815.0000	(	60)

* * * * * * * * * * * * * * A N O V A T A B L E * * * * * * * * * * *

	SUM OF SQUARES	DEGREES OF FREEDOM		MEAN SQUARE
BETWEEN GROUPS	1373.3732	(	3)	457.7911
WITHIN GROUPS	25441.6268	(	56)	454.3148
TOTAL	26815.0000	(	59)	

F = 1.0077 SIG. = .3962 ETA SQRD = .0512

VAR23

ANALYSIS OF VARIANCE

CODE	VALUE LABEL	SUM	MEAN	STD DEV	SUM OF SQ	N
1.		1310.0000	119.0909	19.5982	3840.9091	(11)
2.		2205.0000	116.0526	22.5203	9126.9474	(19)
3.		2360.0000	124.2105	27.9515	14063.1579	(19)
4.		1395.0000	126.8182	21.0087	4413.6364	(11)
	TOTAL	7270.0000	121.1667	23.4768	32518.3333	(60)

ANOVA TABLE

	SUM OF SQUARES	DEGREES OF FREEDOM	MEAN SQUARE
BETWEEN GROUPS	1071.6826	(3)	357.2275
WITHIN GROUPS	31446.6507	(56)	561.5473
TOTAL	32518.3333	(59)	

F = .6361 SIG. = .5949 ETA SQRD = .0330

VAR25

ANALYSIS OF VARIANCE

CODE	VALUE LABEL	SUM	MEAN	STD DEV	SUM OF SQ	N
1.		1310.0000	119.0909	21.1918	4490.9091	(11)
2.		2091.0000	110.0526	18.0169	5842.9474	(19)
3.		2380.0000	125.2632	25.7916	11973.6842	(19)
4.		1370.0000	124.5455	18.2283	3322.7273	(11)
	TOTAL	7151.0000	119.1833	21.8752	28232.9833	(60)

ANOVA TABLE

	SUM OF SQUARES	DEGREES OF FREEDOM	MEAN SQUARE
BETWEEN GROUPS	2602.7154	(3)	867.5718
WITHIN GROUPS	25630.2679	(56)	457.6834
TOTAL	28232.9833	(59)	

F = 1.8956 SIG. = .1408 ETA SQRD = .0922

VAR27

1.	1355.0000	123.1818	24.0076	5763.6364	(11)
2.	2060.0000	108.4211	16.4158	4850.6316	(19)
3.	2375.0000	125.0000	26.5100	12650.0000	(19)
4.	1325.0000	120.4545	16.1948	2622.7273	(11)
TOTAL	7115.0000	118.5833	22.1331	28902.5833	(60)

ANOVA TABLE

	SUM OF SQUARES	DEGREES OF FREEDOM	MEAN SQUARE
BETWEEN GROUPS	3015.5881	(3)	1005.1960
WITHIN GROUPS	25886.9952	(56)	462.2678
TOTAL	28902.5833	(59)	

F = 2.1745 SIG. = .1012 ETA SQRD = .1043

VAR29

ANALYSIS OF VARIANCE

CODE	VALUE LABEL	SUM	MEAN	STD DEV	SUM OF SQ		N
1.		1335.0000	121.3636	23.9886	5754.5455	(	11)
2.		2007.0000	105.6316	15.0488	4076.4211	(	19)
3.		2365.0000	124.4737	28.0325	14144.7368	(	19)
4.		1335.0000	121.3636	23.9886	5754.5455	(	11)
	TOTAL	7042.0000	117.3667	23.8846	33657.9333	(	60)

ANOVA TABLE

	SUM OF SQUARES	DEGREES OF FREEDOM	MEAN SQUARE
BETWEEN GROUPS	3927.6845	(3)	1309.2282
WITHIN GROUPS	29730.2488	(56)	530.8973
TOTAL	33657.9333	(59)	

F = 2.4661 SIG. = .0716 ETA SQRD = .1167

Anhang I/2:

Überprüfung auf statistisch signifikante Mittelwertsunterschiede der diastolischen Blutdruckwerte (BREAKDOWN Var. 1 to Var. 45, ANOVA TABLE Analysis of Variance, Signifikanz bei $< 0,05$).

S. dazu Abb. 6, 7, 8, 9, 10, 11, S. 26 ff.

VAR 2

ANALYSIS OF VARIANCE

CODE	VALUE LABEL	SUM	MEAN	STD DEV	SUM OF SQ		N
1.		870.0000	79.0909	13.1944	1740.9091	(	11)
2.		1465.0000	77.1053	10.4504	1965.7895	(	19)
3.		1440.0000	75.7895	8.3771	1263.1579	(	19)
4.		840.0000	76.3636	6.3604	404.5455	(	11)
	TOTAL	4615.0000	76.9167	9.6151	5454.5833	(	60)

ANOVA TABLE

	SUM OF SQUARES	DEGREES OF FREEDOM		MEAN SQUARE
BETWEEN GROUPS	80.1814	(	3)	26.7271
WITHIN GROUPS	5374.4019	(	56)	95.9715
TOTAL	5454.5833	(	59)	

F = .2785 SIG. = .8407 ETA SQRD = .0147

VAR 4

ANALYSIS OF VARIANCE

CODE	VALUE LABEL	SUM	MEAN	STD DEV	SUM OF SQ		N
1.		870.0000	79.0909	14.2860	2040.9091	(	11)
2.		1470.0000	77.3684	10.4574	1968.4211	(	19)
3.		1415.0000	74.4737	9.8453	1744.7368	(	19)
4.		845.0000	76.8182	7.1668	513.6364	(	11)
	TOTAL	4600.0000	76.6667	10.4422	6433.3333	(	60)

ANOVA TABLE

	SUM OF SQUARES	DEGREES OF FREEDOM		MEAN SQUARE
BETWEEN GROUPS	165.6300	(	3)	55.2100
WITHIN GROUPS	6267.7033	(	56)	111.9233
TOTAL	6433.3333	(	59)	

F = .4933 SIG. = .6884 ETA SQRD = .0257

VAR6

ANALYSIS OF VARIANCE

CODE	VALUE LABEL	SUM	MEAN	STD DEV	SUM OF SQ	N
1.		865.0000	78.6364	12.2660	1504.5455	(11)
2.		1475.0000	77.6316	11.8285	2518.4211	(19)
3.		1420.0000	74.7368	10.8620	2123.6842	(19)
4.		840.0000	76.3636	6.3604	404.5455	(11)
	TOTAL	4600.0000	76.6667	10.6432	6683.3333	(60)

ANOVA TABLE

	SUM OF SQUARES	DEGREES OF FREEDOM	MEAN SQUARE
BETWEEN GROUPS	132.1372	(3)	44.0457
WITHIN GROUPS	6551.1962	(56)	116.9856
TOTAL	6683.3333	(59)	

F = .3765 SIG. = .7703 ETA SQRD = .0198

VAR8

ANALYSIS OF VARIANCE

CODE	VALUE LABEL	SUM	MEAN	STD DEV	SUM OF SQ	N
1.		870.0000	79.0909	12.2103	1490.9091	(11)
2.		1475.0000	77.6316	10.3237	1918.4211	(19)
3.		1380.0000	72.6316	11.4708	2368.4211	(19)
4.		830.0000	75.4545	6.5017	422.7273	(11)
	TOTAL	4555.0000	75.9167	10.5562	6574.5833	(60)

ANOVA TABLE

	SUM OF SQUARES	DEGREES OF FREEDOM	MEAN SQUARE
BETWEEN GROUPS	374.1049	(3)	124.7016
WITHIN GROUPS	6200.4785	(56)	110.7228
TOTAL	6574.5833	(59)	

F = 1.1263 SIG. = .3463 ETA SQRD = .0569

VAR10

ANALYSIS OF VARIANCE

CODE	VALUE LABEL	SUM	MEAN	STD DEV	SUM OF SQ	N
1.		815.0000	74.0909	9.7000	940.9091	(11)
2.		1435.0000	75.5263	11.1673	2244.7368	(19)
3.		1380.0000	72.6316	11.2260	2268.4211	(19)
4.		805.0000	73.1818	7.1668	513.6364	(11)
	TOTAL	4435.0000	73.9167	10.1302	6054.5833	(60)

BETWEEN GROUPS	86.8800	(3)	28.9600
WITHIN GROUPS	5967.7033	(56)	106.5661
TOTAL	6054.5833	(59)	

F = .2718 SIG. = .8455 ETA SQRD = .0143

VAR12

- - - - - - - - - - A N A L Y S I S O F V A R I A N C E -

CODE	VALUE LABEL	SUM	MEAN	STD DEV	SUM OF SQ		N
1.		780.0000	70.9091	8.3121	690.9091	(	11)
2.		1395.0000	73.4211	12.2534	2702.6316	(	19)
3.		1335.0000	70.2632	12.1876	2673.6842	(	19)
4.		815.0000	74.0909	7.3547	540.9091	(	11)
	TOTAL	4325.0000	72.0833	10.7077	6764.5833	(	60)

* * * * * * * * * * * * * * * * A N O V A T A B L E * * * * * * * * * * * * * * *

	SUM OF SQUARES	DEGREES OF FREEDOM	MEAN SQUARE
BETWEEN GROUPS	156.4494	(3)	52.1498
WITHIN GROUPS	6608.1340	(56)	118.0024
TOTAL	6764.5833	(59)	

F = .4419 SIG. = .7239 ETA SQRD = .0231

VAR14

- - - - - - - - - - A N A L Y S I S O F V A R I A N C E -

CODE	VALUE LABEL	SUM	MEAN	STD DEV	SUM OF SQ		N
1.		785.0000	71.3636	8.9696	804.5455	(	11)
2.		1360.0000	71.5789	12.0246	2602.6316	(	19)
3.		1335.0000	71.8421	13.7649	3410.5263	(	19)
4.		800.0000	72.7273	10.0905	1018.1818	(	11)
	TOTAL	4310.0000	71.8333	11.5335	7848.3333	(	60)

* * * * * * * * * * * * * * * * A N O V A T A B L E * * * * * * * * * * * * * * *

	SUM OF SQUARES	DEGREES OF FREEDOM	MEAN SQUARE
BETWEEN GROUPS	12.4482	(3)	4.1494
WITHIN GROUPS	7835.8852	(56)	139.9265
TOTAL	7848.3333	(59)	

F = .0297 SIG. = .9930 ETA SQRD = .0016

VAR16

- - - - - - - - - - A N A L Y S I S O F V A R I A N C E -

CODE	VALUE LABEL	SUM	MEAN	STD DEV	SUM OF SQ		N
1.		795.0000	72.2727	8.7646	768.1818	(	11)
2.		1455.0000	76.5789	13.6476	3352.6316	(	19)
3.		1315.0000	69.2105	10.5755	2013.1579	(	19)
4.		830.0000	75.4545	9.3420	872.7273	(	11)
	TOTAL	4395.0000	73.2500	11.3431	7591.2500	(	60)

* * * * * * * * * * * * * * * * A N O V A T A B L E * * * * * * * * * * * * * * *

	SUM OF SQUARES	DEGREES OF FREEDOM	MEAN SQUARE
BETWEEN GROUPS	584.5514	(3)	194.8505
WITHIN GROUPS	7006.6986	(56)	125.1196
TOTAL	7591.2500	(59)	

F = 1.5573 SIG. = .2099 ETA SQRD = .0770

VAR19

ANALYSIS OF VARIANCE

CODE	VALUE LABEL	SUM	MEAN	STD DEV	SUM OF SQ		N
1.		810.0000	73.6364	12.8629	1654.5455	(	11)
2.		1550.0000	81.5789	18.1067	5902.6316	(	19)
3.		1320.0000	69.4737	11.4133	2344.7368	(	19)
4.		875.0000	79.5455	11.0577	1222.7273	(	11)
	TOTAL	4555.0000	75.9167	14.6857	12724.5833	(	60)

ANOVA TABLE

	SUM OF SQUARES	DEGREES OF FREEDOM		MEAN SQUARE
BETWEEN GROUPS	1599.9422	(	3)	533.3141
WITHIN GROUPS	11124.6411	(	56)	198.6543
TOTAL	12724.5833	(	59)	

F = 2.6846 SIG. = .0553 ETA SQRD = .1257

VAR20

ANALYSIS OF VARIANCE

CODE	VALUE LABEL	SUM	MEAN	STD DEV	SUM OF SQ		N
1.		865.0000	78.6364	17.3336	3004.5455	(	11)
2.		1530.0000	80.5263	15.0826	4094.7368	(	19)
3.		1400.0000	73.6842	13.0002	3042.1053	(	19)
4.		885.0000	80.4545	15.2405	2322.7273	(	11)
	TOTAL	4680.0000	78.0000	14.8495	13010.0000	(	60)

ANOVA TABLE

	SUM OF SQUARES	DEGREES OF FREEDOM		MEAN SQUARE
BETWEEN GROUPS	545.8852	(	3)	181.9617
WITHIN GROUPS	12464.1148	(	56)	222.5735
TOTAL	13010.0000	(	59)	

F = .8175 SIG. = .4896 ETA SQRD = .0420

VAR22

ANALYSIS OF VARIANCE

CODE	VALUE LABEL	SUM	MEAN	STD DEV	SUM OF SQ		N
1.		875.0000	79.5455	16.5007	2722.7273	(	11)
2.		1475.0000	77.6316	13.8813	3468.4211	(	19)
3.		1465.0000	77.1053	14.8432	3965.7895	(	19)
4.		920.0000	83.6364	17.4773	3054.5455	(	11)
	TOTAL	4735.0000	78.9167	15.1571	13554.5833	(	60)

ANOVA TABLE

	SUM OF SQUARES	DEGREES OF FREEDOM		MEAN SQUARE
BETWEEN GROUPS	343.1001	(	3)	114.3667
WITHIN GROUPS	13211.4833	(	56)	235.9193
TOTAL	13554.5833	(	59)	

F = .4848 SIG. = .6942 ETA SQRD = .0253

VAR24

- - - - - - - - - - A N A L Y S I S O F V A R I A N C E -

CODE	VALUE LABEL	SUM	MEAN	STD DEV	SUM OF SQ		N
1.		875.0000	79.5455	12.7386	1622.7273	(	11)
2.		1440.0000	75.7895	14.7444	3913.1579	(	19)
3.		1505.0000	79.2105	17.8157	5713.1579	(	19)
4.		880.0000	80.0000	16.1245	2600.0000	(	11)
	TOTAL	4700.0000	78.3333	15.4225	14033.3333	(	60)

* * * * * * * * * * * * * * A N O V A T A B L E * * * * * * * * * * * * * *

	SUM OF SQUARES	DEGREES OF FREEDOM	MEAN SQUARE
BETWEEN GROUPS	184.2903	(3)	61.4301
WITHIN GROUPS	13849.0431	(56)	247.3043
TOTAL	14033.3333	(59)	

F = .2484 SIG. = .8621 ETA SQRD = .0131

Var 26

- - - - - - - - - - A N A L Y S I S O F V A R I A N C E -

CODE	VALUE LABEL	SUM	MEAN	STD DEV	SUM OF SQ		N
1.		840.0000	76.3636	11.4217	1304.5455	(	11)
2.		1390.0000	73.1579	11.6917	2460.5263	(	19)
3.		1505.0000	79.2105	16.3523	4813.1579	(	19)
4.		885.0000	80.4545	13.5008	1822.7273	(	11)
	TOTAL	4620.0000	77.0000	13.5984	10910.0000	(	60)

* * * * * * * * * * * * * * A N O V A T A B L E * * * * * * * * * * * * * *

	SUM OF SQUARES	DEGREES OF FREEDOM	MEAN SQUARE
BETWEEN GROUPS	509.0431	(3)	169.6810
WITHIN GROUPS	10400.9569	(56)	185.7314
TOTAL	10910.0000	(59)	

F = .9136 SIG. = .4403 ETA SQRD = .0467

VAR28

- - - - - - - - - - A N A L Y S I S O F V A R I A N C E -

CODE	VALUE LABEL	SUM	MEAN	STD DEV	SUM OF SQ		N
1.		895.0000	81.3636	11.2006	1254.5455	(	11)
2.		1401.0000	73.7368	11.3717	2327.6842	(	19)
3.		1522.0000	80.1053	17.9099	5773.7895	(	19)
4.		805.0000	73.1818	9.5584	913.6364	(	11)
	TOTAL	4623.0000	77.0500	13.6697	11024.8500	(	60)

* * * * * * * * * * * * * * A N O V A T A B L E * * * * * * * * * * * * * *

	SUM OF SQUARES	DEGREES OF FREEDOM	MEAN SQUARE
BETWEEN GROUPS	755.1945	(3)	251.7315
WITHIN GROUPS	10269.6555	(56)	183.3867
TOTAL	11024.8500	(59)	

F = 1.3727 SIG. = .2605 ETA SQRD = .0685

VAR30

ANALYSIS OF VARIANCE

CODE	VALUE LABEL	SUM	MEAN	STD DEV	SUM OF SQ	N
1.		895.0000	81.3636	14.6784	2154.5455	(11)
2.		1360.0000	71.5789	11.1869	2252.6316	(19)
3.		1495.0000	78.6842	16.6535	4992.1053	(19)
4.		825.0000	75.0000	8.6603	750.0000	(11)
	TOTAL	4575.0000	76.2500	13.6427	10981.2500	(60)

ANOVA TABLE

	SUM OF SQUARES	DEGREES OF FREEDOM	MEAN SQUARE
BETWEEN GROUPS	831.9677	(3)	277.3226
WITHIN GROUPS	10149.2823	(56)	181.2372
TOTAL	10981.2500	(59)	

F = 1.5302 SIG. = .2167 ETA SQRD = .0758

Anhang I/3:

Überprüfung auf statistisch signifikante Mittelwertsunterschiede der Herzfrequenzwerte (BREAKDOWN Var. 31 to Var. 45, ANOVA TABLE Analysis of Variance, Signifikanz bei < 0,05).

S. dazu Abb. 10, 11, S. 34 ff.

VAR31

ANALYSIS OF VARIANCE

CODE	VALUE LABEL	SUM	MEAN	STD DEV	SUM OF SQ	N
1.		900.0000	81.8182	16.3207	2663.6364	(11)
2.		1528.0000	80.4211	11.5244	2390.6316	(19)
3.		1515.0000	79.7368	10.8620	2123.6842	(19)
4.		1000.0000	90.9091	16.4040	2690.9091	(11)
	TOTAL	4943.0000	82.3833	13.5785	10878.1833	(60)

ANOVA TABLE

	SUM OF SQUARES	DEGREES OF FREEDOM	MEAN SQUARE
BETWEEN GROUPS	1009.3221	(3)	336.4407
WITHIN GROUPS	9868.8612	(56)	176.2297
TOTAL	10878.1833	(59)	

F = 1.9091 SIG. = .1386 ETA SQRD = .0928

VAR32

ANALYSIS OF VARIANCE

CODE	VALUE LABEL	SUM	MEAN	STD DEV	SUM OF SQ	N
1.		982.0000	89.2727	19.5146	3808.1818	(11)
2.		1555.0000	81.8421	11.9873	2586.5263	(19)
3.		1597.0000	84.0526	15.5580	4356.9474	(19)
4.		981.0000	89.1818	13.9127	1935.6364	(11)
	TOTAL	5115.0000	85.2500	15.0047	13283.2500	(60)

ANOVA TABLE

	SUM OF SQUARES	DEGREES OF FREEDOM	MEAN SQUARE
BETWEEN GROUPS	595.9581	(3)	198.6527
WITHIN GROUPS	12687.2919	(56)	226.5588
TOTAL	13283.2500	(59)	

F = .8768 SIG. = .4587 ETA SQRD = .0449

VAR33

ANALYSIS OF VARIANCE

CODE	VALUE LABEL	SUM	MEAN	STD DEV	SUM OF SQ	N
1.		1065.0000	96.8182	22.7632	5181.6364	(11)
2.		1598.0000	84.1053	10.9792	2169.7895	(19)
3.		1658.0000	87.2632	16.4176	4851.6842	(19)
4.		1030.0000	93.6364	15.9391	2540.5455	(11)
	TOTAL	5351.0000	89.1833	16.5514	16162.9833	(60)

ANOVA TABLE

	SUM OF SQUARES	DEGREES OF FREEDOM	MEAN SQUARE
BETWEEN GROUPS	1419.3278	(3)	473.1093
WITHIN GROUPS	14743.6555	(56)	263.2796
TOTAL	16162.9833	(59)	

F = 1.7970 SIG. = .1582 ETA SQRD = .0878

VAR34

ANALYSIS OF VARIANCE

CODE	VALUE LABEL	SUM	MEAN	STD DEV	SUM OF SQ	N
1.		1114.0000	101.2727	20.0005	4000.1818	(11)
2.		1614.0000	84.9474	10.3359	1922.9474	(19)
3.		1665.0000	87.6316	18.6286	6246.4211	(19)
4.		1045.0000	95.0000	17.1406	2938.0000	(11)
	TOTAL	5438.0000	90.6333	17.1474	17347.9333	(60)

ANOVA TABLE

	SUM OF SQUARES	DEGREES OF FREEDOM	MEAN SQUARE
BETWEEN GROUPS	2240.3831	(3)	746.7944
WITHIN GROUPS	15107.5502	(56)	269.7777
TOTAL	17347.9333	(59)	

F = 2.7682 SIG. = .0501 ETA SQRD = .1291

VAR35

ANALYSIS OF VARIANCE

CODE	VALUE LABEL	SUM	MEAN	STD DEV	SUM OF SQ	N
1.		1077.0000	97.9091	17.7226	3140.9091	(11)
2.		1629.0000	85.7368	10.4767	1975.6842	(19)
3.		1582.0000	83.2632	17.4828	5501.6842	(19)
4.		1076.0000	97.8182	16.8393	2835.6364	(11)
	TOTAL	5364.0000	89.4000	16.4679	16000.4000	(60)

ANOVA TABLE

	SUM OF SQUARES	DEGREES OF FREEDOM	MEAN SQUARE
BETWEEN GROUPS	2546.4861	(3)	848.8287
WITHIN GROUPS	13453.9139	(56)	240.2485
TOTAL	16000.4000	(59)	

F = 3.5331 SIG. = .0204 ETA SQRD = .1592

VAR36

ANALYSIS OF VARIANCE

CODE	VALUE LABEL	SUM	MEAN	STD DEV	SUM OF SQ		N
1.		1052.0000	95.6364	19.3766	3754.5455	(	11)
2.		1621.0000	85.3158	11.0657	2204.1053	(	19)
3.		1548.0000	81.4737	16.7344	5040.7368	(	19)
4.		1003.0000	91.1818	14.7093	2163.6364	(	11)
	TOTAL	5224.0000	87.0667	15.8434	14809.7333	(	60)

ANOVA TABLE

	SUM OF SQUARES	DEGREES OF FREEDOM	MEAN SQUARE
BETWEEN GROUPS	1646.7094	(3)	548.9031
WITHIN GROUPS	13163.0239	(56)	235.0540
TOTAL	14809.7333	(59)	

F = 2.3352 SIG. = .0836 ETA SQRD = .1112

VAR37

ANALYSIS OF VARIANCE

CODE	VALUE LABEL	SUM	MEAN	STD DEV	SUM OF SQ		N
1.		1047.0000	95.1818	17.6398	3111.6364	(	11)
2.		1610.0000	84.7368	9.0360	1469.6842	(	19)
3.		1578.0000	83.0526	15.8727	4534.9474	(	19)
4.		1015.0000	92.2727	16.9357	2868.1818	(	11)
	TOTAL	5250.0000	87.5000	15.0733	13405.0000	(	60)

ANOVA TABLE

	SUM OF SQUARES	DEGREES OF FREEDOM	MEAN SQUARE
BETWEEN GROUPS	1420.5502	(3)	473.5167
WITHIN GROUPS	11984.4498	(56)	214.0080
TOTAL	13405.0000	(59)	

F = 2.2126 SIG. = .0967 ETA SQRD = .1060

VAR38

ANALYSIS OF VARIANCE

CODE	VALUE LABEL	SUM	MEAN	STD DEV	SUM OF SQ		N
1.		1029.0000	93.5455	18.6942	3494.7273	(	11)
2.		1657.0000	87.2105	9.4609	1611.1579	(	19)
3.		1575.0000	82.8947	12.5073	2815.7895	(	19)
4.		942.0000	85.6364	15.7180	2470.5455	(	11)
	TOTAL	5203.0000	86.7167	13.7780	11200.1833	(	60)

ANOVA TABLE

	SUM OF SQUARES	DEGREES OF FREEDOM	MEAN SQUARE
BETWEEN GROUPS	807.9632	(3)	269.3211
WITHIN GROUPS	10392.2201	(56)	185.5754
TOTAL	11200.1833	(59)	

F = 1.4513 SIG. = .2377 ETA SQRD = .0721

VAR39

---------- A N A L Y S I S O F V A R I A N C E ----------

CODE	VALUE LABEL	SUM	MEAN	STD DEV	SUM OF SQ	N
1.		1032.0000	93.8182	18.9516	3591.6364	(11)
2.		1755.0000	92.3684	15.9799	4596.4211	(19)
3.		1603.0000	84.3684	13.9969	3526.4211	(19)
4.		1003.0000	91.1818	14.5727	2123.6364	(11)
	TOTAL	5393.0000	89.8833	15.7965	14722.1833	(60)

* * * * * * * * * * * * * * A N O V A T A B L E * * * * * * * * * * * * * *

	SUM OF SQUARES	DEGREES OF FREEDOM	MEAN SQUARE
BETWEEN GROUPS	884.0685	(3)	294.6895
WITHIN GROUPS	13838.1148	(56)	247.1092
TOTAL	14722.1833	(59)	

F = 1.1925 SIG. = .3209 ETA SQRD = .0601

VAR40

---------- A N A L Y S I S O F V A R I A N C E ----------

CODE	VALUE LABEL	SUM	MEAN	STD DEV	SUM OF SQ	N
1.		1069.0000	97.1818	20.7934	4323.6364	(11)
2.		1757.0000	92.4737	15.2584	4190.7368	(19)
3.		1673.0000	88.0526	17.3316	5406.9474	(19)
4.		1046.0000	95.0909	15.3392	2352.9091	(11)
	TOTAL	5545.0000	92.4167	16.9569	16964.5833	(60)

* * * * * * * * * * * * * * A N O V A T A B L E * * * * * * * * * * * * * *

	SUM OF SQUARES	DEGREES OF FREEDOM	MEAN SQUARE
BETWEEN GROUPS	690.3537	(3)	230.1179
WITHIN GROUPS	16274.2297	(56)	290.6112
TOTAL	16964.5833	(59)	

F = .7918 SIG. = .5036 ETA SQRD = .0407

VAR41

---------- A N A L Y S I S O F V A R I A N C E ----------

CODE	VALUE LABEL	SUM	MEAN	STD DEV	SUM OF SQ	N
1.		1077.0000	97.9091	21.4264	4590.9091	(11)
2.		1725.0000	90.7895	14.5127	3791.1579	(19)
3.		1675.0000	88.1579	13.0395	3060.5263	(19)
4.		1030.0000	93.6364	15.4355	2382.5455	(11)
	TOTAL	5507.0000	91.7833	15.7007	14544.1833	(60)

* * * * * * * * * * * * * * A N O V A T A B L E * * * * * * * * * * * * * *

	SUM OF SQUARES	DEGREES OF FREEDOM	MEAN SQUARE
BETWEEN GROUPS	719.0446	(3)	239.6815
WITHIN GROUPS	13825.1388	(56)	246.8775
TOTAL	14544.1833	(59)	

F = .9709 SIG. = .4130 ETA SQRD = .0494

VAR42

ANALYSIS OF VARIANCE

CODE	VALUE LABEL	SUM	MEAN	STD DEV	SUM OF SQ		N
1.		1122.0000	102.0000	21.9727	4826.0000	(	11)
2.		1652.0000	86.9474	16.7746	5064.9474	(	19)
3.		1658.0000	87.2632	12.2513	2701.6842	(	19)
4.		1033.0000	93.9091	19.2377	3700.9091	(	11)
	TOTAL	5465.0000	91.0833	17.6100	18296.5833	(	60)

ANOVA TABLE

	SUM OF SQUARES	DEGREES OF FREEDOM	MEAN SQUARE
BETWEEN GROUPS	2001.0427	(3)	667.0142
WITHIN GROUPS	16295.5407	(56)	290.9918
TOTAL	18296.5833	(59)	

F = 2.2922 SIG. = .0880 ETA SQRD = .1094

VAR43

ANALYSIS OF VARIANCE

CODE	VALUE LABEL	SUM	MEAN	STD DEV	SUM OF SQ		N
1.		1121.0000	101.9091	20.4277	4172.9091	(	11)
2.		1620.0000	85.2632	15.4087	4273.6842	(	19)
3.		1616.0000	85.0526	12.4118	2772.9474	(	19)
4.		972.0000	88.3636	16.6570	2774.5455	(	11)
	TOTAL	5329.0000	88.8167	16.6677	16390.9833	(	60)

ANOVA TABLE

	SUM OF SQUARES	DEGREES OF FREEDOM	MEAN SQUARE
BETWEEN GROUPS	2396.8972	(3)	798.9657
WITHIN GROUPS	13994.0861	(56)	249.8944
TOTAL	16390.9833	(59)	

F = 3.1972 SIG. = .0302 ETA SQRD = .1462

VAR44

ANALYSIS OF VARIANCE

CODE	VALUE LABEL	SUM	MEAN	STD DEV	SUM OF SQ		N
1.		1120.0000	101.8182	16.8572	2841.6364	(	11)
2.		1577.0000	83.0000	12.4052	2770.0000	(	19)
3.		1648.0000	86.7368	14.7039	3891.6842	(	19)
4.		970.0000	88.1818	15.6960	2463.6364	(	11)
	TOTAL	5315.0000	88.5833	15.7052	14552.5833	(	60)

ANOVA TABLE

	SUM OF SQUARES	DEGREES OF FREEDOM	MEAN SQUARE
BETWEEN GROUPS	2585.6264	(3)	861.8755
WITHIN GROUPS	11966.9569	(56)	213.6957
TOTAL	14552.5833	(59)	

F = 4.0332 SIG. = .0115 ETA SQRD = .1777

VAR45

ANALYSIS OF VARIANCE

CODE	VALUE LABEL	SUM	MEAN	STD DEV	SUM OF SQ	N
1.		1119.0000	101.7273	17.6640	3120.1818	(11)
2.		1542.0000	81.1579	12.5178	2820.5263	(19)
3.		1628.0000	85.6842	14.9408	4018.1053	(19)
4.		945.0000	85.9091	14.6318	2140.9091	(11)
	TOTAL	5234.0000	87.2333	16.0385	15176.7333	(60)

ANOVA TABLE

	SUM OF SQUARES	DEGREES OF FREEDOM	MEAN SQUARE
BETWEEN GROUPS	3077.0108	(3)	1025.6703
WITHIN GROUPS	12099.7225	(56)	216.0665
TOTAL	15176.7333	(59)	

F = 4.7470 SIG. = .0051 ETA SQRD = .2027

Anhang II:

Überprüfung auf statistisch signifikante Unterschiede im Verlauf der Herzfrequenzwerte (Reliability Analysis for Scale, Analysis of Variance, Signifikanz bei < 0,1)

* * * * * * * * * R E L I A B I L I T Y A N A L Y S I S F O R S C A L E (R E P

nicht präm./ Panc.

ANALYSIS OF VARIANCE

SOURCE OF VARIATION	SS	DF	MEAN SQUARE	F	SIG.
BETWEEN PEOPLE	43496.64242	10	4349.66424		
WITHIN PEOPLE	17842.53333	154	115.86061		
BETWEEN MEASURES	4714.81212	14	336.77229	3.59149	.0001
RESIDUAL	13127.72121	140	93.76944		
NONADDITIVITY	97.21978	1	97.21978	1.03707	.3103
BALANCE	13030.50143	139	93.74461		
TOTAL	61339.17576	164	374.01936		

GRAND MEAN = 96.52121

* * * * * * * * * R E L I A B I L I T Y A N A L Y S I S F O R S C A L E (R E P

nicht präm./ Sux.

ANALYSIS OF VARIANCE

SOURCE OF VARIATION	SS	DF	MEAN SQUARE	F	SIG.
BETWEEN PEOPLE	25602.80702	18	1422.37817		
WITHIN PEOPLE	21942.00000	266	82.48872		
BETWEEN MEASURES	3706.80702	14	264.77193	3.65900	.0001
RESIDUAL	18235.19298	252	72.36188		
NONADDITIVITY	102.55137	1	102.55137	1.41956	.2346
BALANCE	18132.64161	251	72.24160		
TOTAL	47544.80702	284	167.41129		

* * * * * * * * * R E L I A B I L I T Y A N A L Y S I S F O R S C A L E (R E P

präm./ Panc.

ANALYSIS OF VARIANCE

SOURCE OF VARIATION	SS	DF	MEAN SQUARE	F	SIG.
BETWEEN PEOPLE	39317.87368	18	2184.32632		
WITHIN PEOPLE	23292.00000	266	87.56391		
BETWEEN MEASURES	1759.66316	14	125.69023	1.47099	.1221
RESIDUAL	21532.33684	252	85.44578		
NONADDITIVITY	3.70224	1	3.70224	.04316	.8356
BALANCE	21528.63460	251	85.77145		
TOTAL	62609.87368	284	220.45730		

* * * * * * * * * R E L I A B I L I T Y A N A L Y S I S F O R S C A L E (R E P

präm./,Sux.

ANALYSIS OF VARIANCE

SOURCE OF VARIATION	SS	DF	MEAN SQUARE	F	SIG.
BETWEEN PEOPLE	23304.46061	10	2330.44606		
WITHIN PEOPLE	16780.53333	154	108.96450		
BETWEEN MEASURES	1902.81212	14	135.91515	1.27897	.2277
RESIDUAL	14877.72121	140	106.26944		
NONADDITIVITY	53.95868	1	53.95868	.50596	.4781
BALANCE	14823.76253	139	106.64577		
TOTAL	40284.99394	164	245.64021		

Anhang III:

Überprüfung der Nebenwirkungen auf statistisch signifikante Unterschiede zwischen prämediziert und nicht-prämediziert (Crosstabulation, Tables = NEWI 2 to NEWI 10, präm = 2, nicht präm = 1; (0) = nein, (1) = ja, Signifikanz bei < 0,05).

* C R O S S T A B U L A T I O N O F * * * * *
NEWI2 BY MED
* *

	MED		
COUNT / ROW PCT / COL PCT / TOT PCT	IPRAEM 2	NICHTPRAEM 1	ROW TOTAL
NEWI2			
0 NEIN	20	24	44
	45.5	54.5	73.3
	66.7	80.0	
	33.3	40.0	
1. JA	10	6	16
	62.5	37.5	26.7
	33.3	20.0	
	16.7	10.0	
COLUMN TOTAL	30 50.0	30 50.0	60 100.0

CORRECTED CHI SQUARE = .76705 WITH 1 DEGREE OF FREEDOM. SIGNIFICANCE = .3811
RAW CHI SQUARE = 1.36364 WITH 1 DEGREE OF FREEDOM. SIGNIFICANCE = .2429
PHI = .15076

* C R O S S T A B U L A T I O N O F * *
NEWI3 BY MED
* *

	MED		
COUNT / ROW PCT / COL PCT / TOT PCT	IPRAEM 2	NICHTPRAEM 1	ROW TOTAL
NEWI3			
0 NEIN	30	30	60
	50.0	50.0	100.0
	100.0	100.0	
	50.0	50.0	
COLUMN TOTAL	30 50.0	30 50.0	60 100.0

* C R O S S T A B U L A T I O N O F * * * * *
NEWI4 BY MED
* *

	MED		
COUNT / ROW PCT / COL PCT / TOT PCT	IPRAEM 2	NICHTPRAEM 1	ROW TOTAL
NEWI4			
0 NEIN	28	29	57
	49.1	50.9	95.0
	93.3	96.7	
	46.7	48.3	
1. JA	2	1	3
	66.7	33.3	5.0
	6.7	3.3	
	3.3	1.7	
COLUMN TOTAL	30 50.0	30 50.0	60 100.0

CORRECTED CHI SQUARE = 0 WITH 1 DEGREE OF FREEDOM. SIGNIFICANCE = 1.0000
RAW CHI SQUARE = .35088 WITH 1 DEGREE OF FREEDOM. SIGNIFICANCE = .5536
PHI = .07647

* CROSSTABULATION OF * * * * * * * *
NEWI5 BY MED
* *

	MED		
COUNT / ROW PCT / COL PCT / TOT PCT	2. PRAEM	1. NICHTPRAEM	ROW TOTAL
NEWI5			
0 MEIN	28 / 51.9 / 93.3 / 46.7	26 / 48.1 / 86.7 / 43.3	54 / 90.0
1. JA	2 / 33.3 / 6.7 / 3.3	4 / 66.7 / 13.3 / 6.7	6 / 10.0
COLUMN TOTAL	30 / 50.0	30 / 50.0	60 / 100.0

CORRECTED CHI SQUARE = .18519 WITH 1 DEGREE OF FREEDOM. SIGNIFICANCE = .6670
RAW CHI SQUARE = .74074 WITH 1 DEGREE OF FREEDOM. SIGNIFICANCE = .3894
PHI = .11111

* CROSSTABULATION OF * * * * * * * *
NEWI6 BY MED
* *

	MED		
COUNT / ROW PCT / COL PCT / TOT PCT	2. PRAEM	1. NICHTPRAEM	ROW TOTAL
NEWI6			
0 MEIN	29 / 50.0 / 96.7 / 48.3	29 / 50.0 / 96.7 / 48.3	58 / 96.7
1. JA	1 / 50.0 / 3.3 / 1.7	1 / 50.0 / 3.3 / 1.7	2 / 3.3
COLUMN TOTAL	30 / 50.0	30 / 50.0	60 / 100.0

CORRECTED CHI SQUARE = 0 WITH 1 DEGREE OF FREEDOM. SIGNIFICANCE = 1.0000
RAW CHI SQUARE = 0 WITH 1 DEGREE OF FREEDOM. SIGNIFICANCE = 1.0000
PHI = 0

* CROSSTABULATION OF * * * * * * * *
NEWI7 BY MED
* *

	MED		
COUNT / ROW PCT / COL PCT / TOT PCT	2. PRAEM	1. NICHTPRAEM	ROW TOTAL
NEWI7			
0 MEIN	21 / 43.8 / 70.0 / 35.0	27 / 56.3 / 90.0 / 45.0	48 / 80.0
1. JA	9 / 75.0 / 30.0 / 15.0	3 / 25.0 / 10.0 / 5.0	12 / 20.0
COLUMN TOTAL	30 / 50.0	30 / 50.0	60 / 100.0

CORRECTED CHI SQUARE = 2.60417 WITH 1 DEGREE OF FREEDOM. SIGNIFICANCE = .1066
RAW CHI SQUARE = 3.75000 WITH 1 DEGREE OF FREEDOM. SIGNIFICANCE = .0528
PHI = .25000

* C R O S S T A B U L A T I O N O F * * * * * * *
NEWI8 BY MED
* *

NEWI8	COUNT / ROW PCT / COL PCT / TOT PCT	MED 2. IPRAEM	MED 1. NICHTPRAEM	ROW TOTAL
0 MEIN		13	22	35
	ROW PCT	37.1	62.9	58.3
	COL PCT	43.3	73.3	
	TOT PCT	21.7	36.7	
1. JA		17	8	25
	ROW PCT	68.0	32.0	41.7
	COL PCT	56.7	26.7	
	TOT PCT	28.3	13.3	
COLUMN TOTAL		30 50.0	30 50.0	60 100.0

CORRECTED CHI SQUARE = 4.38857 WITH 1 DEGREE OF FREEDOM. SIGNIFICANCE = .0362
RAW CHI SQUARE = 5.55429 WITH 1 DEGREE OF FREEDOM. SIGNIFICANCE = .0184
PHI = .30426

* C R O S S T A B U L A T I O N O F * * * * * * *
NEWI9 BY MED
* *

NEWI9	COUNT / ROW PCT / COL PCT / TOT PCT	MED 2. IPRAEM	MED 1. NICHTPRAEM	ROW TOTAL
0 MEIN		17	23	40
	ROW PCT	42.5	57.5	66.7
	COL PCT	56.7	76.7	
	TOT PCT	28.3	38.3	
1. JA		13	7	20
	ROW PCT	65.0	35.0	33.3
	COL PCT	43.3	23.3	
	TOT PCT	21.7	11.7	
COLUMN TOTAL		30 50.0	30 50.0	60 100.0

CORRECTED CHI SQUARE = 1.87500 WITH 1 DEGREE OF FREEDOM. SIGNIFICANCE = .1709
RAW CHI SQUARE = 2.70000 WITH 1 DEGREE OF FREEDOM. SIGNIFICANCE = .1004
PHI = .21213

* C R O S S T A B U L A T I O N O F * * * * * * *
NEWI10 BY MED
* *

NEWI10	COUNT / ROW PCT / COL PCT / TOT PCT	MED 2. IPRAEM	MED 1. NICHTPRAEM	ROW TOTAL
0 MEIN		26	28	54
	ROW PCT	48.1	51.9	90.0
	COL PCT	86.7	93.3	
	TOT PCT	43.3	46.7	
1. JA		4	2	6
	ROW PCT	66.7	33.3	10.0
	COL PCT	13.3	6.7	
	TOT PCT	6.7	3.3	
COLUMN TOTAL		30 50.0	30 50.0	60 100.0

CORRECTED CHI SQUARE = .18519 WITH 1 DEGREE OF FREEDOM. SIGNIFICANCE = .6670
RAW CHI SQUARE = .74074 WITH 1 DEGREE OF FREEDOM. SIGNIFICANCE = .3894
PHI = .11111

VII. Literaturverzeichnis

1. Cooley, W.W., Lohnes P.R., Multivariate data analysis, Reading, Mass. 1969

2. Corssen, G., Midazolam: A new short-acting benzodiazepine for induction of anesthesia, Maricopa County Hospital, Phoenix, Arizona, Archiv der Fa. LaRoche

3. Davies, J., Effect of a water soluble benzodiazepine on the response of spinal neurones to Ach and excitatory amino acid analogues, in: Neuropharmacology, 17: 217 / 1978 / Pergamon Press, GB

4. Doenicke, A., Donner, Unterschiede der sedierenden Wirkung von Midazolam bei verschiedenen Injektionsgeschwindigkeiten, unveröffentlicht, 1979

5. Doenicke, A., Baur, Der Einfluß des Benzodiazepinderivates Midazolam auf elektroenzephalographische Tätigkeit und psychoexperimentell gemessene Leistungen, unveröffentlicht, 1979

6. Dundee, J.W., Benzodiazepines - Their role in intravenous Anesthesia, Department of Anesthetics, The Queen's University of Belfast, Northern Ireland, Archiv der Fa. LaRoche, Schweiz

7. Finn, J.D., A General Model for Multivariate Analysis, New York 1974

8. Fragen, R.J., A Water-soluble Benzodiazepine, RO 21-3981, for Induction of Anesthesia, in: Anesthesiology, 49: 41 / 1978

9. Lienert, G.A., Testaufbau und Testanalyse, Weinheim 1971

10. Nie, N.H., Hull, C.H., Jenkins, J.G., Steinbrenner,K., Bent, D.H., SPSS Statistical package for the social sciences, New York 1975

11. Pagano, R.R., Histopathology of veins after intravenous Lorazepam and RO 21- 3981, in: Canad. Anesth. Soc. J., 25: 50 / 1978

12. Plate, J., Voreck, H.P., Graffiti, ein Programm zur Erstellung grafischer Darstellung, Version 2.1, Grafiken, (unveröffentlicht)

13. Puglisi, C.V., Determination of water-soluble Imidazo-1,4-Benzodiazepines in Blood and in Urine, J. of Chromatography, 145: 81 / 1978

14. Reves, J.G., Hemodynamic changes with Midazolam anesthesia induction in patients with ischemic heart disease, Department of Anesthesiology University of Alabama School of Medicine, USA, Archiv Fa. LaRoche

15. Vogelback, Computing Center, NUCC-Document No. 413, SPSS-MANOVA, Evaston, Ill., 1976

16. Winer, B.J., Statistical principles in experimental design, New York 1971

Für die Unterstützung bei der Durchführung meiner Studie möchte ich dem Ärzte- und Schwesterkollegium der Abteilung für Chirurgie und Anaesthesie, insbesondere Herrn Dr. Kruis danken.
Besonderen Dank schulde ich Herrn Prof.Dr. A. Doenicke, der mir das Thema zu Verfügung gestellt hat und bei der Durchführung der Studie mit seinem Rat zur Seite stand.
Für die Erstellung der Statistik gilt mein Dank Herrn Dr. M. Wisemann vom Leibnitz-Rechenzentrum München, sowie ganz besonders Herrn H.P. Voreck für seine tatkräftige Hilfe.

Lebenslauf

Am 14.8.1950 wurde ich als zweites Kind des Ehepaares Hans und Hildegard Strobl in Weilheim/OB geboren. Nach dem Besuch der Volksschule in Bruckmühl trat ich im September 1962 in die Realschule in Rosenheim ein, die ich im Sommer 1966 mit der Mittleren Reife abschloß.

Im Februar 1972 begann ich, das Abitur am Münchenkolleg nachzuholen, nachdem ich bis dahin nach Abschluß einer Lehre im Buchhandel tätig war. Die allgemeine Hochschulreife erlangte ich im Juni 1974. Im WS 1974/75 nahm ich das Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität in München auf, das ich am 10. November 1982 mit dem mündlichen Staatsexamen beendete.

Seit 1979 bin ich verheiratet und habe einen Sohn.